

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
(Direktor: Prof. Dr. med. Nicolai Maass)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**DAS KINDERWUNSCHZENTRUM DER UNIVERSITÄT
KIEL,
DIE ERSTEN 25 JAHRE**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

WOLF-DIETER JANTHUR

aus Neubrandenburg

Kiel 2017

1. Berichterstatter: PD Dr. Andreas Schmutzler

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Ulrich Mrowietz

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Juni 2019

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 01. März 2019

gez.: Prof. Dr. Johann Roider

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1. Sterilität - kein Randphänomen	5
1.2. Mehr Revolution als Evolution – Konfliktherd extrakorporale Befruchtung	5
1.3. Quantität und Qualität – Standardisierung durch Registererfassung	7
1.3.1. Die relevanten Register im Einzelnen	8
1.4. Retortenbabys – Ein Erfolg mit intensiver Vorlaufzeit	10
1.4.1. Reproduktionsmedizin in Deutschland und in Kiel	12
1.5. Fragestellung	14
2. Material und methodisches Vorgehen	15
2.1. Jahresberichte, Laborbücher und die Datenerfassungssoftware RecDate	15
2.1.1. Die Dokumentationssoftware RecDate	16
2.2. Die Registerdaten	17
2.3. Die relevanten Gesetze für die Entwicklung der Reproduktionsmedizin	18
3. Ergebnisse	20
3.1. Follikelpunktionen, Quantität und Qualität	20
3.2. Indikation und prädiktive Faktoren	32
3.2.1. BMI der behandelten Frauen	35
3.2.2. Das Alter der Patientinnen	37
3.3. Der Embryotransfer und seine deutsche Besonderheit	41
3.4. Die pharmakologische Entwicklung in der Reproduktionsmedizin	48
3.5. Schwangerschaftsraten, qualitative und quantitative Bewertung	51
3.6. Die Schwangerschaftsraten des Kinderwunschzentrum Kiel im nationalen und internationalen Vergleich	54
4. Diskussion	57
4.1. Follikelpunktionen, Quantität und Qualität	57
4.1.1. Ergebnis	57
4.1.2. Literatur	58
4.1.3. Schlussfolgerung	58
4.2. Indikation und andere prädiktive Faktoren	59

4.2.1. Ergebnis	59
4.2.2. Literatur	60
4.2.3. Schlussfolgerung	60
4.3. Der Embryontentransfer und seine deutsche Besonderheit	61
4.3.1. Ergebnis	61
4.3.2. Literatur	61
4.3.3. Schlussfolgerung	62
4.4. Die pharmakologische Entwicklung in der Reproduktionsmedizin	63
4.4.1. Ergebnis	63
4.4.2. Literatur	63
4.4.3. Schlussfolgerung	64
4.5. SS/ET, qualitative und quantitative Bewertung	64
4.5.1. Ergebnis	64
4.5.2. Literatur	65
4.5.3. Schlussfolgerung	66
4.6. Die Schwangerschaftsraten des Kinderwunschzentrums Kiel im nationalen und internationalem Vergleich	66
4.6.1. Ergebnis	66
4.6.2. Literatur	67
4.6.3. Schlussfolgerung	67
5. Zusammenfassung	69
5.1. Einleitung und Fragestellung	69
5.2. Methoden	70
5.3. Ergebnisse	70
5.4. Diskussion und Schlussfolgerung	71
6. Literaturverzeichnis	73
7. Danksagung	80

1. Einleitung

1.1. Sterilität - kein Randphänomen

Fruchtbarkeitsprobleme von Paaren sind in der heutigen Zeit kein Randphänomen. Weltweit leidet jedes sechste Paar mit Kinderwunsch an Einschränkungen der Zeugungsfähigkeit (1).

Eine klare Geschlechterverteilung der Problematik liegt nicht vor. Fast zu gleichen Teilen sind Frauen oder Männer betroffen, ebenso häufig beide Beteiligte gleichzeitig. Ein Zusammenhang zur gesellschaftlichen Entwicklung der industriellen Zeit mit seinen wirtschaftlichen und umwelttechnischen Einflüssen liegt nahe, bzw. wird untersucht. Bekannte Gründe sind Einflüsse wie Adipositas (2) sowie fortgeschrittenes Alter, v. a. bei den Frauen. Die männliche Fertilität leidet zumeist unter den Folgen von Nikotin, Alkohol, Medikamenten und Drogenkonsum (3) und wird unterschätzt (4). Oft reichen medikamentöse Therapieansätze für die männliche Fertilitätsbehandlung nicht aus (5, 6). Die psychologischen Folgen der Unfruchtbarkeit sind erheblich, wobei Frauen zumeist mehr betroffen scheinen (7).

Aus dieser Konstellation ergibt sich ein Anhalt für den weltweiten Bedarf von medizinischen Hilfsmaßnahmen zur Erfüllung des Kinderwunsches betroffener Paare. Eine Mischung aus Notwendigkeit aufgrund eingeschränkter Fertilität, des gesellschaftlichen Anspruchs sowie im Besonderen die Evolution der technischen Machbarkeit fortpflanzungsmedizinischer Maßnahmen, bilden das Fundament der Reproduktionsmedizin. Das Problem der Unfruchtbarkeit ist mit ihr beherrschbarer geworden (8), jedoch nicht überwunden (9). In Zukunft werden Menschen, welche ihr Leben der assistierten Reproduktion verdanken, einen bedeutenden Teil der Weltbevölkerung ausmachen (10).

1.2. Mehr Revolution als Evolution – Konfliktherd extrakorporale Befruchtung

In den 36 Jahre nach Geburt des ersten Retortenbabys hat die Reproduktionsmedizin viele für unüberwindbar gehaltene Hürden übersprungen (11). Die Fortschritte der Sterilitätsbehandlung stellen mit der Entwicklung befasste Stellen wie Institute, Kliniken, Labore, Zentren oder Personen vor enorme Herausforderungen. Konkurrenz der Zentren untereinander, politischer Druck und Drang nach Reputation führen zur Dehnung des

Machbaren. Andererseits zwingen politische, finanzielle, ethische und rechtliche Vorgaben zu Maßnahmen der Weiterentwicklung, Modifikation und Optimierung der etablierten Prozesse.

Der öffentliche Diskurs aus einer experimentellen, eine klinisch akzeptierte Behandlungspraktik mit akzeptablen Erfolgsaussichten zu formen, erscheint in Deutschland besonders anstrengend. Der schwierige gesellschaftliche Gewöhnungs- und Legitimationsprozess erschwert die Weiterentwicklung wichtiger Techniken (12). Kritische Fragestellungen, wie jene nach dem Bedarf eines Paradigmenwechsels im soziokulturellen Kontext für die menschliche Fortpflanzung mitsamt IVF und Präimplantationsdiagnostik, ergeben sich als Konsequenz der Diskussion (13). Zwangsläufig erhebt sich das öffentliche Interesse bei der Tatsache, dass menschliche Keimzellen und Embryos medizinisch verfügbar geworden sind, die einzelnen Bewertungen unterscheiden sich jedoch stark und müssen berücksichtigt werden (14). Da die moderne humane Reproduktionstechnik in die biologischen Grundlagen der menschlichen Existenz eingreift, gerät sie auch in die Grenzgebiete der Rechtsprechung, Ethik und Religion (15).

Deshalb trägt dieser sensible Bereich der Humanmedizin große Verantwortung und muss den Anforderungen nach Information und Transparenz gerecht werden. Insgesamt entwickelt sich die künstliche Befruchtung in einem Spannungsfeld neuer Möglichkeiten und dem Drang nach hohen Erfolgsquoten. Die Politik als regulatorische Instanz, moralischer Bedenkenenträger und nicht zuletzt die Kirchen üben scharfe Kritik an der Zügellosigkeit und dem Vergehen am menschlichen Leben, z.B. aufgrund von Eizellselektion. Hinzu treten Ideen zu umstandsgerechter Fortpflanzung in modernen Gesellschaften mit z.B. verzögerter Befruchtung und Austragung eingefrorener Eizellen (16).

Ein globaler Vergleich zeigt die hohe internationale Divergenz der Gesetzgebungen und gesellschaftlichen Positionen (17). In der Folge werden die Auswirkungen der Voraussetzungen für die Reproduktionsmedizin bis in die Tiefe eines einzelnen Zentrums, dem Kinderwunschzentrum Kiel, ausgeleuchtet und dokumentiert. Durch die Auswertung der Daten dieser Abteilung, werden die Konsequenzen der verschiedenen relevanten Einflüsse dokumentiert und interpretiert. Auch werden die technische und pharmakologische Evolution beschrieben und die Schwankungen aufgedeckt, welche die juristischen und gesellschaftspolitischen Eingriffe bedingen.

1.3. Quantität und Qualität – Standardisierung durch Registererfassung

Die Weiterentwicklung der Reproduktionsmedizin, besonders in den siebziger bzw. achtziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts, verlief ohne vorhandene bzw. noch zu entwickelnden Rahmenbedingungen, lange ungerichtet. Intransparenz, Konkurrenz, die aufkeimende öffentliche Diskussion und nicht zuletzt das steigende Interesse kinderwilliger Paare machten eine zentrale Koordination und Überwachung notwendig.

Die zuverlässige Auswertung der erreichten Resultate und deren öffentliche Diskussion erhöhen die gesellschaftliche Akzeptanz der Reproduktionsmedizin und verhindern Missverständnisse. Die Nachverfolgung und Untersuchung der geborenen Kinder trägt ebenfalls dazu bei. Zum Vergleich internationaler Unterschiede dienlich, aber vielmehr zur Sicherung und Standardisierung von Qualitätskriterien besonders im nationalen und europäischen Rahmen, erweisen sich Register als sehr hilfreich (18).

Ein Konsens über die qualitativen Erfordernisse und die Art der Veröffentlichung lässt sich gerade im Zeitalter der finanziellen Restriktion und vermehrter Konkurrenz der Gesundheitszentren untereinander oft nur schwer erzielen. Doch ist er zur Chancengleichheit und Orientierung der Zielgruppe der kinderlosen Paare nötig. Gerade die Anonymisierung der eingereichten Ergebnisse der beteiligten Zentren, verhindert die Verfälschung der Datensätze durch gezieltes „Aufhübschen“ aufgrund von Abweisungen, z.B. schwer behandelbarer Patienten. Die Festlegung der qualitativen Parameter ist gerade in Ländern mit restriktivem gesetzlichem Umfeld wie Deutschland (19) schwierig. Persönliche Unterschiede der Patienten sollten bei der Interpretation der Daten beachtet werden (20).

Vergleiche zwischen den relevantesten Registern weltweit werden auch Bestand dieser Arbeit sein. Somit ist eine Einordnung des Kinderwunschzentrums Kiels im nationalen und internationalen Kontext möglich.

1.3.1. Die relevanten Register im Einzelnen

Das International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) hat als Non-Profit-Organisation die Führungsrolle der weltweiten Zusammenstellung aller verfügbaren Ergebnisse der beteiligten Unterregister sowie Definition der gebräuchlichen Begrifflichkeiten (21). Sie fungiert als weltweiter Dachverband um globale Belange zu koordinieren und die weltweite Entwicklung zu dokumentieren. Ebenfalls als Verbindungsinstanz mit globaler Ausdehnung versteht sich die International Federation of Fertility Societies (IFFS). Sie organisiert regelmäßig Kongresse und informiert periodisch über die rechtlichen Rahmen der Reproduktionsmedizin in den Ländern.

Ein großer Markt und aktiver Forschungsstandort sind die Vereinigten Staaten von Amerika. Eine Reihe von Anlaufstellen, wissenschaftlichen Diskussionsforen und Auswertungseinrichtungen haben sich jenseits des Atlantiks im Laufe der Zeit etabliert. 1944 gegründet, ist die American Society of Reproductive Medicine (ASRM) mittlerweile in einem multidisziplinären Umfeld tätig und veröffentlicht seit 1950 die Zeitschrift *Fertility and Sterility*, ein führendes, wissenschaftliches Fachorgan der assistierten Reproduktionsmedizin (22). Die Society for Assisted Reproductive Technology (SART) veröffentlicht in Zusammenarbeit mit dem staatlichen Center for Disease Control and Prevention (CDC) seit 1985 jährlich die Behandlungsergebnisse der angeschlossenen Zentren. Daneben erfüllt sie Kontrollaufgaben für die Regierung. Als Leitinstanz gibt das CDC den *Assisted Reproductive Medicine Surveillance* heraus, die Zusammenfassung aller Zahlen und Fakten der Reproduktionsmedizin in den USA

Seit Ihrer Gründung 1985 in Bonn, etablierte sich die European Society of Human Reproduction & Embryology (ESHRE) als länderübergreifende europäische Struktur mit hoher Akzeptanz. Sie schuf 1999 das in Belgien ansässige European IVF Monitoring (EIM), das die nationalen Daten sammelt und zur Vergleichbarkeit aufbereitet. Daten wurden rückwirkend bis 1997 erfasst. Die Daten der nationalen Register der mittlerweile 30 Teilnehmerländer, u. a. Deutschland, werden jährlich veröffentlicht (23). So werden Vergleiche der Länder, die Erhebung eines europäischen Durchschnitts und Qualitätsoptimierungen möglich.

Allerdings bleiben nationale Register aufgrund der Unterschiede nationaler Standards wichtig. Die länderspezifischen Bedingungen und Voraussetzungen der assistierten Reproduktion, weisen gravierende Unterschiede auf. Nationale Erfahrungen können Entwicklungen in einzelnen Ländern katalysieren. Beispielsweise hat sich Gleicher dieser Aufgabe angenommen (24).

In Deutschland erkannten 1982 erste universitäre Arbeitsgruppen noch ohne regulatorische Auflagen die Notwendigkeit der zentralen Datenerfassung. Es wurde eine Organisation gebildet, die sich eigenständig um soziokulturelle Akzeptanz und qualitativen Ausbau des noch jungen Arbeitsfeldes bemühte. Grundlegende Reformen führten im Jahre 1996 zur Bildung des Deutschen IVF-Registers (DIR). Das DIR ist eine Institution der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG e. V.) mit eigenständiger Geschäftsordnung. Getragen wird die Einrichtung von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) und dem Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren (BRZ). Sitz der Bundesgeschäftsstelle des Deutschen IVF-Registers war bis 2013 die Landesärztekammer Schleswig-Holstein in Bad Segeberg unter Schirmherrschaft der Bundesärztekammer.

Die Datenerhebung aus den einzelnen Landesärztekammern wurde dem Zentralregister übertragen, die Landesärztekammern beziehen seitdem regelmäßige Auswertungen der in Ihrem Kammerbereich durchgeführten Behandlungen. Die Vereinheitlichung und Bündelung der Kompetenzen in einem Zentralorgan, ist Ziel des DIR. Als wesentlich für die Entwicklung und Wahrnehmung seiner Aufgaben, erwies sich für das DIR die Anfertigung einer speziellen, den deutschen Bedürfnissen angepassten, Software. Die einheitliche von allen partizipierenden Behandlungszentren verwendete Computersoftware erlaubt die “cycle-by-cycle“-Dokumentation und garantiert die Prospektivität der Daten.

Das DIR bietet somit viele Möglichkeiten. Nebst Qualitätssicherung und Ermittlung der Therapieerfolge u. a. auch Einordnung der Stellung des eigenen Zentrums im Verbund der anderen. Auch die Durchführung klinischer Studien (25), Kontrolle und Trendbestimmung, gehört zu den Aufgaben des Registers. In Deutschland liegen seit 1982 Daten zu reproduktionsmedizinischen Behandlungen vor. Seit der Einrichtung des DIR 1996 erscheint jährlich das Jahrbuch des Deutschen IVF-Registers mit den entsprechenden Jahresdaten.

1.4. Retortenbabys – Ein Erfolg mit intensiver Vorlaufzeit

Am 16. April 1982, vier Jahre nach der Geburt von Louise Brown am 25. Juli 1978, dem weltweit ersten, nach erfolgreicher IVF-Behandlung, geborenen Säugling (26), erfolgte in Deutschland die erste Lebendgeburt nach In vitro - Befruchtung. Trotnow et al. gelang dieser Durchbruch in Erlangen. Schon zwischenzeitlich häuften sich die Meldungen über erfolgreiche Schwangerschaften, Geburten und vielversprechende Anwendungen neuartiger Methoden aus anderen Ländern. In der Universitäts-Frauenklinik Kiel hatte Frau Prof. L. Mettler erste Schritte unternommen das neue Therapiekonzept der Sterilität den Frauen der Region zugänglich zu machen. Nach ersten Ansätzen 1980 folgte eine rasante Entwicklung, die in dieser Arbeit, beginnend mit den ersten Dokumentationen aus dem Jahre 1981 rekonstruiert wird.

Das Thema Fortpflanzung fasziniert Menschen seit jeher. Schon im Mittelalter begannen diesbezügliche Forschungen, doch der schwierige Umgang mit menschlicher Sexualität und den Geschlechtsorganen verhinderte entsprechende Dokumentationen und weitergehende Auseinandersetzungen mit der menschlichen Unfruchtbarkeit. Erste experimentelle Schritte erfolgten an Tieren und können bis auf 300 Jahre zurückverfolgt werden (27). 1785 wurde offenbar das erste Menschen-Kind nach artifizieller Insemination durch den englischen Chirurgen, J. Hunter, geboren (28). Obschon nach solchen Eingriffen gesund geborene Kinder, Wissenschaft und Öffentlichkeit faszinieren, erwies sich zuerst das Sammeln wesentlicher Einblicke in das Verständnis der humanen Fortpflanzung als unerlässliche Vorarbeit für spätere konkretere Manipulationen an der humanen Fortpflanzung.

Die Forscher C. Djerassi, G. Pincus und Enzmann belebten den Forschungssektor mit Erkenntnissen über das Spermatozoen-Überleben und führten 1934 die erste In Vitro-Fertilisation von Kaninchenoozyten durch (29). Eine weitere Erkenntnis lieferten Austin und Chang 1951 mit ihren Feststellungen über den Modifikationsprozess den Spermien im weiblichen Genitaltrakt durchlaufen und den sie als "Kapazitation" bezeichneten (30). Der wichtige endokrinologische Einfluss auf Fruchtbarkeit und Fortpflanzung wurde durch Lunenfeld et al, beschrieben (31). Der Zugewinn an gynäkologisch-andrologischen Fähigkeiten um den Bereich der hormonellen Regelkreise zu manipulieren, führte zur weiteren Optimierung der künstlichen Befruchtung (32). Das heute verwendete Konzept der

“Controlled Ovarian Hyperstimulation“ (COH), der Oozytenvermehrung durch Hormonapplikation wurde bereits 1981 im Rahmen der ersten erfolgreichen Behandlungen angewendet.

Die Fülle neuer Erkenntnisse im 20. Jahrhundert beschleunigte die Entwicklung. Mitte der 70iger Jahre setzte die erste Gravidität einer Frau nach assistierter Befruchtung einen Meilenstein (33). Gesetzliche und medizinische Überlegungen über eine Methode zur Asservierung bereits gewonnener Oozyten und Embryos wurden notwendig. Die Kryokonservierung, welche Ihre Praktikabilität sowie Nutzbarkeit 1984 mit erfolgreicher Aufzucht und Geburt nach vorheriger Kryokonservierung bewies (34) wurde in der Folge Aufbewahrungsstandart. In der Folge wurden weitere Verfahren zur Anwendung gebracht.

Neben der IVF wurde die intrauterine Insemination (IUI) mit extrakorporal kapizitiertem Sperma eingeführt. Des Weiteren der “Gamete Intra Fallopian Transfer“ (GIFT), der Mitte der 80iger Jahre zu ersten Geburten führte (35). Alle erwähnten Techniken zur Überwindung eines unerfüllten Kinderwunsches, welcher zu Leidensdruck und psychologischen Einschränkungen führt (36), sind von der Spermienqualität, sowie im Besonderen von der Penetrationsfähigkeit der Spermatozoen des Mannes abhängig.

Ein Durchbruch, wenn auch zufällig, gelang G. Palermo et al. 1992 mit der Intrazytoplasmatischen Spermien-Injektion (ICSI), der mittlerweile häufigsten, verwendeten Methode in der Reproduktionsmedizin (37). Der Gebrauch von Spermien mit pathologisch eingeschränkter Qualität wie Astheno- oder Oligozoospermie oder Kombination beider, wurde somit möglich. Seitdem haben auch kinderwillige Paare mit potentiell zeugungsunfähigen Männern reelle Chancen in der Reproduktionsmedizin (38). Schwangerschaftsverläufe nehmen nach IVF zwar u. U. kompliziertere Verläufe als nach ICSI, die Neugeborenen erzielen jedoch möglicherweise bessere perinatale Vitalwerte (39). Die neuste Entwicklung zur Verbesserung der ICSI sieht eine Selektion der verwendeten Spermien anhand ihrer Morphologie vor (Intrazytoplasmatische Morphologisch Selektionierte Spermien-Injektion, IMSI). Die Erfolgsquote konnte durch gezielte Spermienauswahl verbessert werden (40). Zur weiteren Verbesserung der Präimplantationsselektion könnte in Zukunft die Detektion euploider Oozyten, bzw. die Auswahl der daraus hervorgegangenen Embryos zum Transfer, beitragen (41). Auch indirekte Merkmale, wie das unmittelbare

biochemische Umfeld von Eizellen finden mittlerweile Berücksichtigung und könnten etablierte Messungen und Untersuchungen ergänzen (42, 43).

Bei anatomischen Pathologien der männlichen Genitalien können mit der Testikulären Spermienextraktion (TESE) vor einer ICSI trotzdem biotisch Spermien aus dem Hoden gewonnen werden (44). Auch im Kinderwunschzentrum Kiel wurden mithilfe dieses Vorgehens Erfolge erzielt (45). Neben den technischen Behandlungen sind die Erkenntnisse aus dem diagnostischen Bereich, gynäkologisch und urologisch wichtig. Die Aufklärung der Grundlagen der Subfertilität bzw. Infertilität tragen zur Verbesserung der Behandlung bei. Auch die technischen Veränderungen haben ihre Wirkungen in der Fortpflanzungsmedizin hinterlassen (46). Die Verfeinerung der Sonographie und die Nutzung minimal invasiver Zugangswege, wie die ultraschallgesteuerte transvaginale Follikelpunktion (47), erhöhen die Sicherheit und reduzieren Nebenwirkungen für behandelte Patientinnen. Das sonographische Verfahren bewies früh seine Überlegenheit gegenüber der herkömmlichen laparoskopischen Vorgehensweise (48). Die allgemeine Digitalisierung führt auch in der Reproduktionsmedizin zu neuen Möglichkeiten und Abläufen, z.B. bei der Materialanalyse (49).

Ein wichtiges Element der Reproduktionsbiologie ist der pharmakologische Bereich. Die Weiterentwicklung der Gonadotropintherapie mit der Herstellung rekombinanter Gonadotropine und die Anwendung der GnRH-Analoga (Agonisten und Antagonisten) bildeten die Grundlage einer effektiven Vorbehandlung der Frauen (50). Mittlerweile sind nach mehr als dreißigjähriger Erfahrung verschiedene medikamentöse Möglichkeiten in den weiblichen Zyklus einzugreifen, bekannt (51, 52). Die intensive Entwicklung des pharmakologischen Bereichs konnte den Erfolg der anschließenden technischen Verfahren optimieren (53). Für den deutschen Markt und das Kinderwunschzentrum Kiel sind dabei die Produkte der Firmen Organon, Serono und Ferring relevant.

1.4.1. Reproduktionsmedizin in Deutschland und in Kiel

Die beschriebene Entwicklungsgeschichte, besonders die letzten 30 Jahre der assistierten Reproduktionsmedizin, haben in Deutschland und somit auch in Kiel große Umbrüche bewirkt. Die öffentliche Wahrnehmung, die steigende Inzidenz von Fertilitätseinschränkungen und die sich verbessernde Erfolgswahrscheinlichkeit, haben in den

Kinderwunschzentren in Deutschland zu Wachstum geführt. 1982 wurden 742 Stimulationszyklen für eine In Vitro Fertilisation im gesamten Bundesgebiet erfasst, 10 Jahre später 14 770 Zyklen. Im weiteren Verlauf steigen die Zahlen deutlich: bis 1998 verdreifachte sich der Wert auf 45 459, in den folgenden 5 Jahren bis 2003 verdoppelte sich die Zahl der Zyklen auf 105 854 plausible Zyklen.

Die Daten des Jahres 2005 weisen 56 232 Zyklen aus. Durchschnittlich wurden pro behandelte Frau 1,6 Zyklen eingeleitet. Im Erfassungszeitraum 2005 behandelten die dem DIR angeschlossenen Deutschen Zentren 36733 Frauen. Die durchschnittliche Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer in Deutschland betrug 28 % bei IVF- oder ICSI-Behandlungen. Nach bis zu 4 Behandlungszyklen sind 65-70 % der Frauen schwanger (54).

Auch die Infrastruktur passte sich der Entwicklung mit Erhöhung der Verfügbarkeit von Kinderwunschbehandlungen an. Gab es 1982 5 registrierten Zentren, so erstreckt sich das Angebot aktuell auf 122 Einrichtungen in allen Regionen Deutschlands. Durchgeführte Behandlungen in den dem DIR angeschlossenen Zentren (2005: 117 Zentren mit exportierten, verwertbaren Daten) führten 2005 zu 6608 Lebendgeburten was einem Anteil von nahezu einem Prozent (0.965 %) an der Gesamtzahl aller Lebendgeburten (685 795) in Deutschland entspricht (Statistisches Bundesamt). Schwankungen zwischen den Jahreszahlen und ihre Hintergründe, z.B. rechtliche oder gesundheitspolitische Einschränkungen (55), werden in dieser Arbeit erklärt und diskutiert.

Das Kinderwunschzentrum des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein Campus Kiel ist ein dem Deutschen IVF-Register angehörendes Zentrum zur Sterilitätsbehandlung. Es arbeitet den jeweils aktuellsten Standards entsprechend und behandelt auch komplizierte bzw. komplexe Fälle. Als Abteilung der Universitäts-Frauenklinik Kiel nutzt es die Vorteile eines universitären Zentrums. Als Vertretung der angewandten assistierten reproduktionsmedizinischen Technik steht es für Klinik, Lehre sowie Forschung gleichermaßen. Seine Kapazitäten und die Ausstattung erlauben ein Arbeiten in Deckung mit dem neuesten Kenntnisstand.

1.5. Fragestellung

Die Betrachtung des wissenschaftlichen und sozio-kulturellen Umfeldes der Reproduktionsmedizin in seinem historischen Kontext bedingt einige Fragestellungen. Das grundsätzliche Ziel dieser Arbeit ist die Auswertung und Erhebung der verfügbaren, über die Jahre 1981 – 2007 angehäuften Daten, des Kinderwunschzentrum Kiel. Gerade in diesem Zeitraum ergeben sich die größten Veränderungen in der Reproduktionsmedizin. Anhand dieser werden im Folgenden die Entwicklungsschritte des Kinderwunschzentrums beschrieben, Einflüsse mit ihren Wirkungen erklärt und eine qualitative Einordnung in ein weltweites Netzwerk vorgenommen.

- Wie hat sich das Kinderwunschzentrum Kiel von 1981-2007 quantitativ und qualitativ entwickelt?
- Welche Einflüsse waren von Bedeutung?
- Was waren Meilensteine in der Geschichte des Zentrums Kiel?
- Wie sind die Ergebnisse Kiels im Vergleich mit inter- und nationalen Registern zu werten?
- Wie wirken sich sozio-ökonomische Unterschiede für die Arbeitsbewertung und Qualitätsstandards zwischen Ländern und Registern aus?

2. Material und methodisches Vorgehen

Notwendige Informationen wurden durch Auswertung verfügbarer Mittel aus Archiven, Bibliotheken, Datenbanken und dem Internet gewonnen.

2.1. Jahresberichte, Laborbücher und die Datenerfassungssoftware RecDate

Als wichtigste Quelle dienten die Laborbücher aus dem IVF/ICSI-Labor des IVF-Traktes des Kinderwunschzentrums Uni Kiel. Diese Bücher waren vor Einführung der heute verwendeten einheitlichen, netzwerkgestützten Computersoftware im Jahre 1999, die Grundlage aller Dokumentationen bezüglich durchgeführter Behandlungen. Geführt wurden die Bücher von den Medizinisch Technischen Assistentinnen (MTAs), vornehmlich Frau Sybille Buck, der erfahrensten Mitarbeiterin, welche auch als mündliche Quelle wichtige Informationen einbrachte. Die Struktur der Eintragungen in die Bücher, die in einzelnen oder zu zwei zusammengefassten Jahrgängen vorliegen, blieb seit den ersten Aufzeichnungen unverändert. Die Daten aus den Büchern wurden in eine Excel-Tabelle übertragen und nach Namen und Jahren gelistet mit allen verfügbaren Informationen der behandelten Paare verknüpft.

Neben Namen und entsprechender Behandlungsnummer (seit Einführung der DIR-Fragebögen 1990 = DIR-Identifikationsnummer) wurden die Geburts- und Behandlungsdaten dokumentiert. Somit ließ sich das Patientenalter ermitteln. Des Weiteren konnten aus den Aufzeichnungen folgende Informationen gewonnen werden: Genese und Klassifikation der Sterilität bzw. Diagnose (primär = Sterilität ohne vorangegangene Schwangerschaft, sekundär = Sterilität nach vorheriger Schwangerschaft), Indikation zur Behandlung, Stimulationsart mit Angabe der verwendeten Medikamente, verwendete Methoden (IVF, ICSI, Kryokonservation, etc.), Anzahl aspirierter Oozyten im Rahmen einer Follikelpunktion (FP), Zahl der befruchteten Oozyten (Oozyten mit erreichtem 2 Pronucleus-Stadium, 2PN), Zahl der transferierten Embryos, Schwangerschaften, Komplikationen (Abort, Extrauterin gravidität, Gemini oder ovariell Hyperstimulationssyndrom).

Durch das über Jahre unveränderte Erfassungsschema sind die wichtigsten Patienteninformationen lückenlos abrufbar. Ergänzende bzw. weiterführende Informationen wurden zum Teil nur periodisch dokumentiert, da ihr Aussagewert hinsichtlich Prädiktion des

Behandlungserfolges ungenügend blieb. Diese umfassen das mikrobiologische Screening der Ejakulate (1986-1996), der BMI der Frauen, das Zellstadium bei Embryotransfer, die Embryomorphologie und die Spermienanzahl.

Aufgrund seiner der jährlichen Übersichten waren die bis einschließlich 1994 publizierten Jahrbücher der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UKSH) Campus Kiel nützlich. Seit Beginn der 80iger Jahre enthalten sie Kapitel der Reproduktionsabteilung mit Aufstellung der jährlichen Leistungen. Die Tabellen führen die Anzahl der Follikelpunktionen, der Embryotransfers und erreichten Schwangerschaften respektive Geburten auf. Somit konnten die selbst übertragenen Daten der Laborbücher mit den Statistiken der Jahrbücher abgeglichen werden.

Zuletzt wurden im Archiv des Kinderwunschzentrums Dokumente mit weiteren Jahresstatistiken und Angaben zur Altersverteilung aufgefunden, die ebenfalls Eingang in den Datenbestand fanden.

2.1.1 Die Dokumentationssoftware RecDate

Für Informationen ab 1999 fanden Daten aus dem RecDate - Programm (FileMaker GmbH, Unterschleißheim), einer Datenbank, die auf der relationalen FileMaker Datenbank aufsetzt und dezentral in den IVF-Zentren eingesetzt wird, Verwendung. Die an das Deutsche IVF-Register angeschlossenen Zentren suchten Mitte der 90iger Jahre nach Lösungen für eine computergestützte Datenerfassung zur Vereinheitlichung der Standards und Reduktion des Papiergebrauchs. Norbert van Rooij (Scientific Service Manager, Serono Pharma GmbH) konzipierte ein einheitliches Erfassungsprogramm (56). Durch Vereinbarungen, die eine individuelle Erweiterung des Erfassungsprogramms, entsprechend der Bedürfnisse der einzelnen Zentren, erlaubten, wurde eine hohe Akzeptanz für das Register erreicht (57).

Wie von den Zentren gewünscht hat sich das Programm mittlerweile zu einer kompletten, elektronischen Karteikarte mit multiplen Anbindungen an andere Programme und Datenschnittstellen, entwickelt. Jede neue Version von RecDate ist nach oben kompatibel und beinhaltet den vom DIR geforderten Fragenkatalog unter gleichen Bedingungen wie die Grundversion.

Da das Kinderwunschzentrum Kiel ebenfalls diese Erfassungssoftware nutzt, konnten aus dem RecDate - Programm alle notwendigen Information ab 1999 für die folgenden 25 Jahre exportiert und in die, die Laborbuchdaten enthaltene Excel-Datenbank eingefügt werden. Somit wurde der Datensatz komplettiert, der die Grundlage der Ergebnisse darstellt.

2.2. Die Registerdaten

Die Registerdaten wurden auf verschiedenen Wegen abgerufen. Die jährlichen Statistiken des DIR werden an alle verbundenen Zentren automatisch nach Erstellung in Form von Jahresheften versandt. Somit ergab sich Zugriff auf die Jahresstatistiken seit 1996. Außerdem wurden die Veröffentlichungen auf den Internetseiten des Registers (www.deutsches-ivf-register.de) analysiert. Die einzelnen Jahrgänge wurden als Dateien direkt herunter geladen. Der eigene Kieler Datensatz, mit den früheren Jahrgängen, wurde aufgrund der nationalen Standardisierung relevanter Parameter zur Qualitäts- sowie Entwicklungsabschätzung durch die deutsche Registerinstanz DIR, an das notwendige Format angepasst.

Die Reliabilität, der in das Register importierten Daten ist unbestritten ein fundamentales Kriterium für Akzeptanz und Brauchbarkeit des DIR. Deshalb wird zur Plausibilitätsprüfung und Vereinheitlichung der aus verschiedenen Programmen eingereichten Daten ein externes Modul verwendet (DLL). 1998 wurde eine Prospektivitätsprüfung eingeführt, um sicherzustellen, dass die Daten zeitnah in die Datenbank gelangen. Eine Programmfunktion überprüft das Systemdatum, die Zeiten der Datensatzänderungen sowie das Löschen von Daten. Diese Informationen werden protokolliert und dem Register übergeben. Somit wird die Kontrolle der Daten gewährleistet.

Zum internationalen Datenvergleich wurden Statistiken und Zahlen aus der europäischen Datenbank der European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) extrahiert. Verwendet wurden Veröffentlichungen der Jahre 1997 bis 2002. Die Daten wurden über das Internetportal des ESHRE (www.eshre.com) ermittelt. Alternativ konnten die Europäischen Statistiken über die jährlichen gedruckten Veröffentlichungen in der Oxford University Press eingesehen werden.

Das Center for Disease Control and Prevention (CDC) veröffentlicht den jährlichen Überblick über die Reproduktionsmedizin in den Vereinigten Staaten, mitsamt allen Daten auf ihrer Homepage (www.cdc.gov). Dort konnten Daten aus Excel-Tabellen generiert werden.

Die ICMART oder auch die IFFS-Zusammenstellungen mit globalen Statistiken der Reproduktionsmedizin, werden im Fachmagazin der American Society for Reproductive Medicine (ASRM), Fertility and Sterility, veröffentlicht und waren somit zugänglich.

2.3. Die relevanten Gesetze für die Entwicklung der Reproduktionsmedizin

Die Kenntnisse der gesetzlichen Rahmenbedingungen im Bereich der Reproduktionsmedizin bzw. des Gesundheits- und Krankenkassenwesens in Deutschland sind für eine Deutung der Entwicklung wichtig. Deshalb wurden die relevanten Regeln im Sozialgesetzbuch und dem Embryonenschutzgesetz identifiziert.

Das Fünfte Buch der deutschen Sozialgesetzgebung regelt die rechtlichen Belange der Krankenkassen. § 27a enthält die Bestimmungen, welche die künstliche Befruchtung betreffen. Es wurde zuletzt zum 01.01.2004 novelliert.

Zusammenfassend verfügt es, dass medizinische Maßnahmen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft von Krankenkassen gedeckt werden, wenn sie nach ärztlicher Feststellung erforderlich sind und die hinreichende Aussicht besteht, dass durch die Maßnahmen eine Schwangerschaft herbeigeführt wird. Wenn die Maßnahme drei Mal ohne Erfolg durchgeführt worden ist, gilt diese Aussicht nicht mehr.

Personen, die Behandlungen in Anspruch nehmen wollen, müssen miteinander verheiratet sein und ausschließlich Ei- und Samenzellen der Ehegatten verwenden. Außerdem ist eine Beratung durch einen Arzt, der die Behandlung nicht selbst durchführt, unter Berücksichtigung ihrer medizinischen und psychosozialen Gesichtspunkte notwendig. Die Zuweisung muss an Ärzte oder Einrichtungen erfolgen, denen eine Genehmigung nach § 121a erteilt worden ist.

Anspruch auf Sachleistungen besteht nur für Versicherte, die das 25. Lebensjahr vollendet haben; der Anspruch besteht nicht für weibliche Versicherte, die das 40. und für männliche

Versicherte, die das 50. Lebensjahr vollendet haben. Vor Beginn der Behandlung ist der Krankenkasse ein Behandlungsplan zur Genehmigung vorzulegen. Die Krankenkasse übernimmt nach Genehmigung 50 % der Kosten der Maßnahmen.

Verfahrenstechnische Auflagen werden in Paragraph 1 des Embryonenschutzgesetzes (EschG § 1-13) geregelt. Es bestimmt die Bedingungen missbräuchlicher Anwendungen (§ 1) und das Strafmaß mit bis zu 3 Jahren Freiheitsstrafe oder Geldstrafe bei Zuwiderhandlung. Als gesetzeswidrig gilt die Übertragung einer fremden unbefruchteten Eizelle auf eine Frau, oder eine Eizelle zu einem anderen Zweck künstlich zu befruchten, als eine Schwangerschaft der Frau herbeizuführen, von der die Eizelle stammt

Ganz erhebliche Auswirkungen auf die klinische Praxis und die Erfolgsperspektiven ergeben sich durch Paragraph 3, der untersagt innerhalb eines Zyklus mehr als drei Embryonen auf eine Frau zu übertragen. Auch intratubarer Gameten Transfer innerhalb eines Zyklus ist auf drei Eizellen limitiert (§ 4). Es dürfen nicht mehr Eizellen einer Frau befruchtet werden, als ihr innerhalb eines Zyklus übertragen werden sollen (§ 5). Embryos dürfen zu keinem anderen Zweck als eine Schwangerschaft verwendet oder Ersatzmüttern überlassen werden (§ 6/7). IVF und ICSI dürfen ebenso nur zum Zwecke einer Schwangerschaftsherbeiführung Anwendung finden.

3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Leistungsdaten der ersten 25 Jahre des Kinderwunschzentrums Kiel präsentiert. Zuerst wird auf die Daten des Kinderwunschzentrums und Dokumentation der Entwicklung Bezug genommen. In einem zweiten Schritt folgen Vergleiche mit den Ergebnissen des nationalen Registers und, sofern vorhanden, mit internationalen Daten.

3.1. Follikelpunktionen, Quantität und Qualität

Die Aufzeichnungen der Sektion “Kinderwunsch“ der Universitäts-Frauenklinik Kiel beginnen am 04.04.1981, dem Tag der ersten Follikelpunktion in Kiel. Die Daten reichen grundsätzlich bis 2006, schließen in einigen Fällen die ersten Monate 2007 ein.

In dieser Zeit wurden 5822 Follikelpunktionen durchgeführt. Die Follikelpunktion beschreibt die Gewinnung von Oozyten aus hormonell stimulierten Ovarien der Patientinnen.

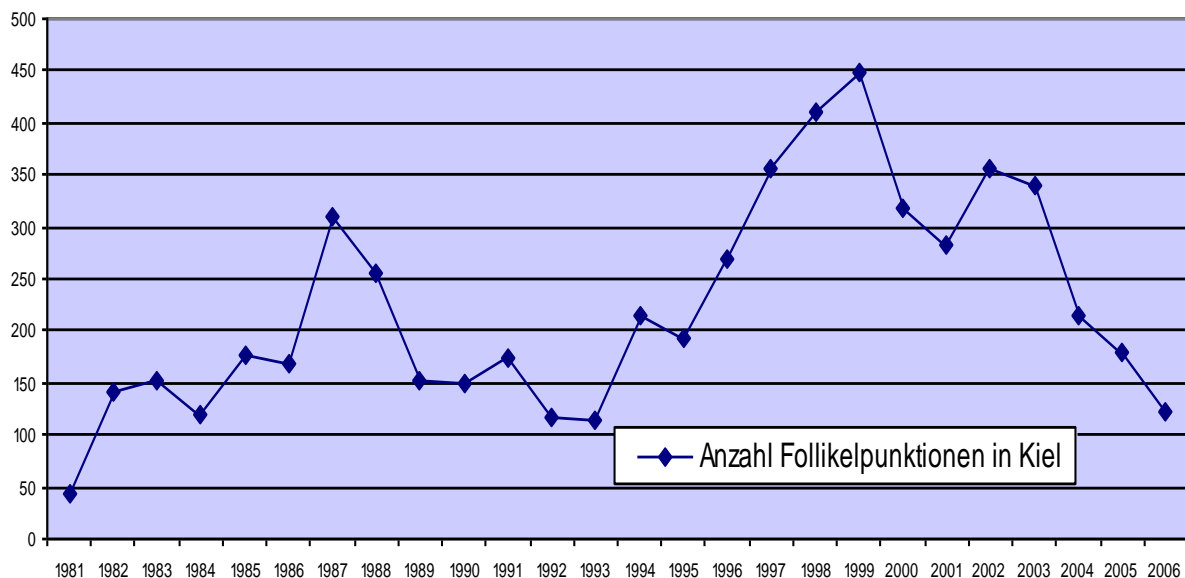


Abb. 1: Zahl durchgeführter Follikelpunktionen (FP) 1981 - 2006

Werte für das Jahr 2007 beziehen sich lediglich auf 4 Monate. Eine gleichwertige Beurteilung der absoluten Zahlen mit den Vorjahren ist somit nicht möglich

1981	44		1995	192	- 10,7%
1982	140	+ 218,2%	1996	270	+ 40,6%
1983	153	+ 9,2%	1997	355	+ 31,4%
1984	119	- 22,3%	1998	410	+ 15,4%
1985	177	+ 48,7%	1999	448	+ 9,3%
1986	169	- 4,5%	2000	320	- 28,6%
1987	310	+ 83,4%	2001	280	- 16,5%
1988	256	- 17,4%	2002	355	+ 26,8%
1989	153	- 40,2%	2003	341	- 4,0%
1990	149	- 2,6%	2004	216	- 36,7%
1991	175	+ 17,4%	2005	178	- 17,6%
1992	118	- 32,6%	2006	122	- 31,5%
1993	115	- 2,5%	1981-2007	5822	
1994	215	+ 86,9%			

Tab. 1: Anzahl jährlich vorgenommener Follikelpunktionen (FP) mit prozentualer Veränderung zum Vorjahr.

Die 5822 Follikelaspirationen werden hier noch nicht nach späterer Verwendung (IVF, ICSI, GIFT- oder Kryotransfer-Behandlungen) differenziert.

Das Kinderwunschzentrum Kiel ist anhand der Anzahl der Follikelpunktionen im Vergleich zu Durchschnittswerten der anderen DIR-Zentren (z. B. 1996: 429 [Kiel 270], 2000: 446 [320], 2005: 318 [178]) als kleineres Zentrum einzuordnen.

Anhand des Verlaufs der Jahreszahlen erkennt man für die ersten Jahre eine stetige Progredienz der Punktionszahlen. 1987 wird ein erster Höhepunkt erreicht. Die Entwicklung wurde in diesen Anfangsjahren von mehreren Faktoren bestimmt. Die Sonografie gesteuerte transvaginale Follikelpunktion wurde ab 1986 in Kiel verwendet, da sie schonender und weniger umfangreich als die bis anhin standardmäßig durchgeführte pelviskopische oder transabdominale FP (47) ist. In Kiel wurde im Erfassungszeitraum ein Gerät mit automatischem Absaugsystem (Labotect, Göttingen) benutzt. Da eine Sedierung von den meisten Behandelten als ausreichend empfunden wird und der Eingriff weniger zeitaufwendig ist, reduzierte sich der Vorbehalt vor dem Eingriff und führte dem Zentrum mehr Patienten zu.

Auch die zu jener Zeit verbesserte medikamentös-hormonelle Stimulation zur Potenzierung und Retention der ovarialen Oozyten, führte zu einem Ansteigen der Follikelpunktionen. Die

optimierte Therapie mit Gonadotropinen (HMG vor 1986 in urinärer Form, ab 1986 rekombinant) bewirkte mehr Follikelaspirationen, da aufgrund vermehrter Follikelverfügbarkeit der Eingriff immer lohnenswerter wurde.

Auch die größer werdende Erfahrung des medizinischen Personals führte neben der Installation entsprechender Einrichtungen und nicht zuletzt der Ausdehnung der öffentlichen Wahrnehmung, zu steigenden Follikelpunktionszahlen in Kiel bis 1987.

Den Abfall der Zahlenkurve in den Folgejahren kann u. a. mit Inkrafttreten des Embryonenschutzgesetzes (EschG § 1-13) in Zusammenhang gebracht werden. Die zu jener Zeit geführte Kontroverse verstärkte das Misstrauen in der Öffentlichkeit. Im weiteren Verlauf steigen die Punktionszahlen ab 1993 wieder stetig. Um die Jahrtausendwende stellt sich ein konstantes Niveau ein, welches 2003 ein weiteres Mal abfällt.

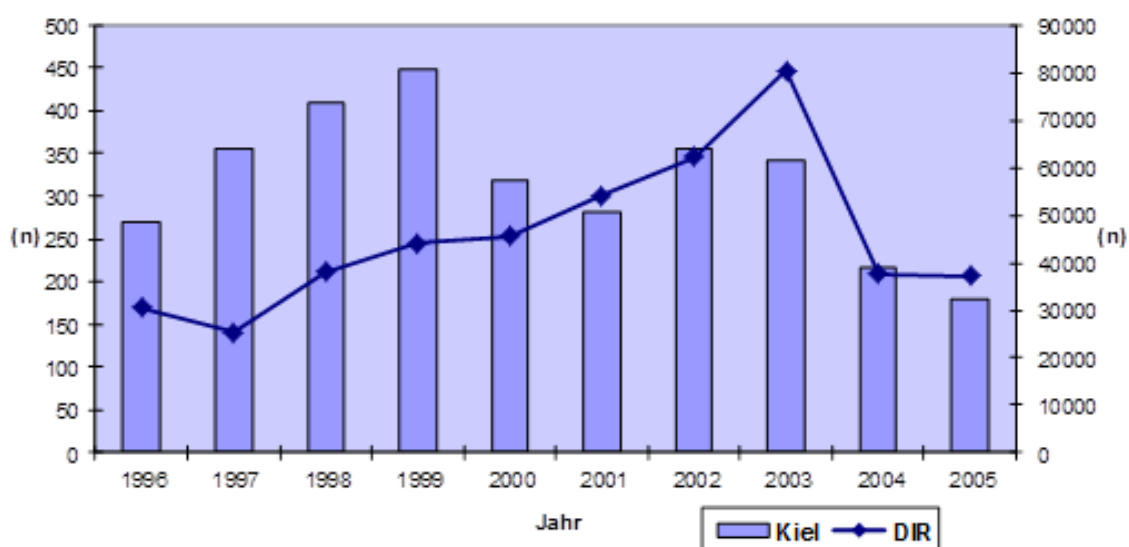


Abb. 2: Entwicklung der Zahl der Follikelpunktionen in Deutschland und Kiel

Jahr	Kiel	Veränderung in %	DIR	Veränderung in %
1996	270		30452	
1997	355	+31,5%	25259	-7,1%
1998	410	+15,5%	37933	+50,1%
1999	448	+9,3%	44086	+16,2%
2000	318	-29,0%	45487	+3,1%
2001	282	-11,3%	54098	+18,9%
2002	355	+25,9%	62306	+15,1%
2003	341	-4,0%	80434	+28,1%
2004	216	-36,4%	37633	-63,2%
2005	179	-17,1%	37220	-1,1%

Tab. 2: Zahlen und Veränderungen der Follikelpunktionen in Kiel im Vergleich zum DIR

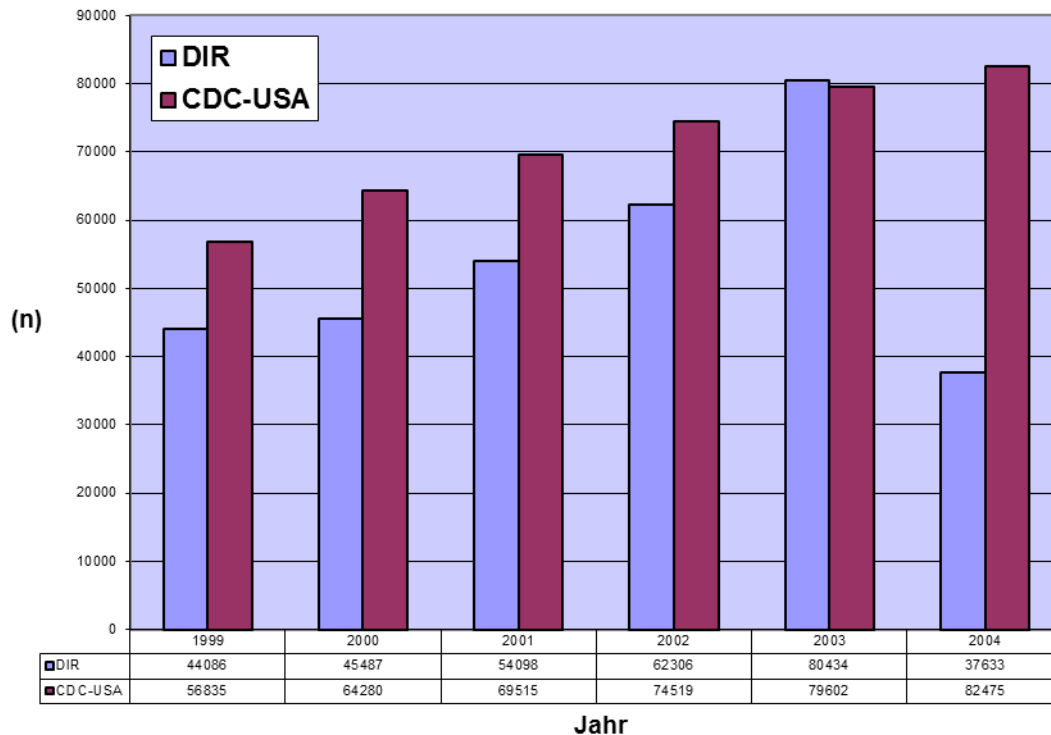


Abb. 3+ Tab. 3: Follikelpunktionen in Deutschland (Deutsches IVF-Register, DIR) und den USA (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) im Vergleich

Die Auswirkungen der 2004 veränderten Gesetzgebung in Deutschland lassen sich am besten im internationalen Vergleich darstellen. Im Gegensatz zu Deutschland unterblieb in den Vereinigten Staaten von Amerika eine solche Änderung der Rechtskonstellation. Konträr zur deutschen Entwicklung steigen dort die Raten im Jahr 2004, während sie im Bereich des DIR um 53,22 % deutlich fallen (siehe Abb. 3 und Tab. 3).

Durch Ihren direkten Zusammenhang erstrecken sich die Auswirkungen des Paragraphen 27a des SGB V nicht nur auf die Zahl der Follikelpunktionen sondern auch auf die weiteren Folgeschritte wie Embryotransfer, Schwangerschaften und Geburten.

Die Zahl der Follikelpunktionen wird der Zahl der im Rahmen einer solchen Punktion gewonnen Eizellen (Oozyten) gegenübergestellt. Aus den Jahresdurchschnittswerten lassen sich die Entwicklung der Prozessqualität und regulatorische Einflüsse ablesen. Insgesamt wurden in den 25 untersuchten Jahren 37 272 Eizellen bei 5822 Follikelpunktionen gewonnen.

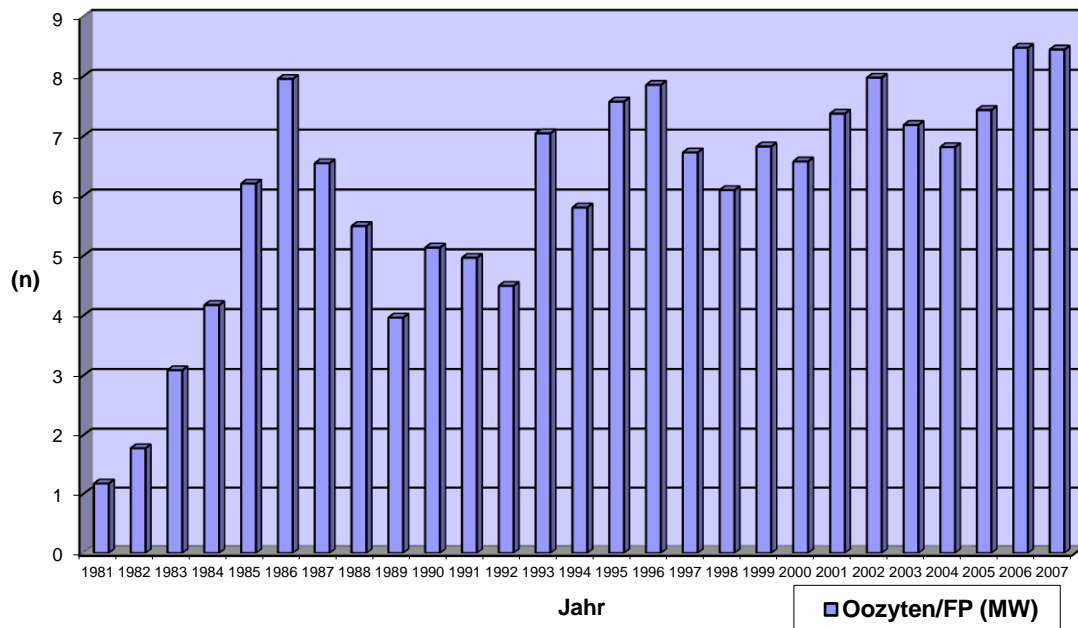


Abb. 4: Verlauf der Jahresmittelwerte (MW) der pro Follikelpunktion gewonnenen Oozyten im Kinderwunschzentrum Kiel

1981	1,18		1995	7,58	+23,4%
1982	1,78	+33,7%	1996	7,86	+3,6%
1983	3,09	+42,4%	1997	6,73	-16,8%
1984	4,18	+26,1%	1998	6,10	-10,3%
1985	6,21	+32,7%	1999	6,83	+10,7%
1986	7,96	+22%	2000	6,58	-3,8%
1987	6,55	-21,5%	2001	7,38	+10,9%
1988	5,50	-19%	2002	7,98	+7,6%
1989	3,97	-38,5%	2003	7,19	-11%
1990	5,14	+22,8%	2004	6,82	-5,4%
1991	4,97	-3,4%	2005	7,44	+8,3%
1992	4,50	-10,4%	2006	8,48	+12,3%
1993	7,05	+36,2%	bis 04/07	8,45	-0,4%
1994	5,81	-21,3%	1981-2007	+7,27	+86%

Tab. 4: Jahresmittelwerte der gewonnenen Oozyten pro Follikelpunktion in Kiel. Die Standardabweichung (Std. Deviation) für den Totalwert von 6,37 beträgt 4,026

Wie schon bei den Follikelpunktionen zeigt die Analyse der Jahresdurchschnittswerte der Oozyten pro Punktion einen Anstieg in den ersten Jahren mit anschließendem Abfall in den Jahren 1985-1992. Der Spitzenwert des Jahres 1986 korreliert zeitlich mit der Umstellung auf

die transvaginale Follikelpunktion. Auf den Beginn der 90iger Jahre fällt die Einführung des Embryonenschutzgesetzes in Deutschland. Insgesamt zeigt sich über den gesamten eine stetige Steigerung der Eizellenquote.

Der höchste Wert in einer Follikelpunktion gewonnener Oozyten in Kiel datiert vom 26.02.2007 und beträgt 36. Die Patientin wurde im Anschluss an eine ICSI-Behandlung schwanger.

Die in den Follikelpunktionen aspirierten Oozyten wurden bis 1994 ausschließlich im Rahmen der IVF-Methode weiter verwendet. Nachdem Palermo et al. 1992 (37) erstmals erfolgreich das ICSI-Verfahren anwendeten, wurde es in der Folge auch in Kiel eingeführt.

ICSI-Behandlungen werden in einem komplexen technischen Umfeld durchgeführt, was intensive Schulung des ausführenden Personals bedingt (58). Über einen Manipulator mit hydraulischer Steuerbarkeit wird die Mikroinjektion von Spermatozoen in die Oozyten, bei gleichzeitiger Visualisierung über die optische Vergrößerung des angeschlossenen Mikroskops, durchgeführt. Der erste Kieler Manipulator (Narishige Scientific Instrument Lab, Tokyo/Japan), wurde bereits 1996 nach nur 2 Jahren durch eine Weiterentwicklung (Luigs & Neumann, Ratingen) ersetzt. Sie stützte den rasanten Ausbau der nunmehr fest etablierten Methode.

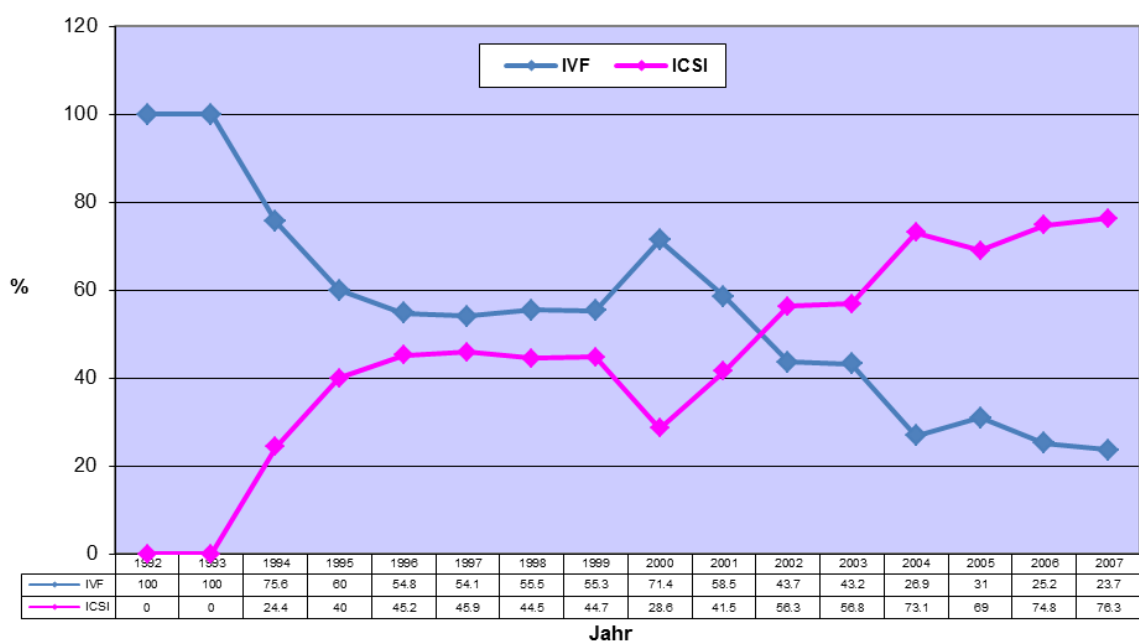


Abb.5 + Tab. 5: Anteil der jeweiligen Fertilisationsmethode (IVF oder ICSI) an den in Kiel angewendeten Verfahren, Entwicklung seit Einführung des ICSI-Verfahrens 1992

Abbildung und Tabelle 5 zeigen die Entwicklung der Fertilisations- bzw. Inseminationsverfahren in Kiel seit 1992, dem Jahr der Einführung der ICSI-Methode. Vorgängig wurde ausschließlich das IVF-Verfahren angewendet. IVF und ICSI stellen als entscheidender Prozess der assistierten Befruchtung die Grundtechniken der Reproduktionsmedizin dar. Weitere ergänzende Methoden beziehen sich auf die Art der Materialgewinnung, Konservierungs-Maßnahmen oder die Art der Rückführung der befruchteten Blastozyste bzw. des Embryo in den maternalen Uterus.

Die Verwendung von Spermien aus Hodenbiopsaten (testikuläre Spermienextraktion, TESE) und Nebenhodenpunktaten (mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration, MESA) bietet Männern mit Azoospermie, jedoch erhaltener Spermiogenese, Behandlungschancen. Mittels TESE und MESA extrahierte Spermien werden durch ICSI weiterverwendet (59); (60); (61); (44); (62); (63); (64). Die Methode ist zur Behandlung der männlichen Subfertilität weltweit etabliert (65). In Kiel wird sie seit 1996 in Zusammenarbeit mit der Urologischen Abteilung des Universitäts-Klinikums Schleswig-Holstein Campus Kiel seit 1996 angewendet.

Kryokonservierung und Kryotransfer können nach IVF oder ICSI durchgeführt werden. Nach erfolgreicher Befruchtung von Oozyten kann ein möglicher Überschuss von Zellen im Pronucleus-Stadium in -196°C kaltem Flüssigstickstoff gelagert werden. Wird eine erneute

Behandlung notwendig, stehen bereits Eizellen zur Verfügung ohne die Patientin zuvor erneut stimulieren und punktieren zu müssen. Dieses Verfahren ist in Kiel üblich und etabliert.

Zwar werden in Kiel noch weitere Methoden der Fortpflanzungsmedizin durchgeführt, im Vergleich zu den beschriebenen jedoch selten. Der von Asch et al. 1984 erstmals erfolgreich abgeschlossene Gamete Intrafallopian Transfer (GIFT) (35) basiert auf der Vorstellung, dass das intratubare Milieu bessere Voraussetzungen für die Fertilisierung der Eizelle und Entwicklung des Embryos bietet. Es werden deshalb reife Oozyten zusammen mit motilen Samenzellen durch den Fimbrientrichter in die Tube eingebracht. Anfänglich bedurfte das Verfahren noch einer Laparoskopie. 1989 erzielte Lisses Gruppe zwei klinische Schwangerschaften nach vaginalsonographisch kontrolliertem transuterinem Gameten Transfer über einen Teflon Katheter (66). Dieser, nun nach dem Erfinder Lisse benannte Katheter, wurde auch in Kiel zur Durchführung von 10 GIFT-Anwendungen und einer leicht modifizierten Zygote Intrafallopian Transfer (ZIFT), verwendet.

Bei der Subzonalen Injektion (SUZI) werden Spermien ohne Penetration der Oozyte in den Raum zwischen Oozytenmembran und der sie umgebenden Zona pellucida eingebracht. Bevor sich die intrazytoplasmatische Spermieninjektion als erfolgreichere Methode durchsetzte wurde die SUZI weltweit eingesetzt. Die höheren Fertilisations- und Schwangerschaftsraten durch das später folgende ICSI-Verfahren ließen die subzonale Injektion (SUZI) mehr und mehr in den Hintergrund treten. Zahlreiche Studien bewiesen die Überlegenheit der ICSI gegenüber der SUZI (67); (68); (69). 1993 wies Van Steirteghem in 300 Behandlungszyklen mit ICSI hohe Implantationsraten pro transferiertem Embryo sowie gute Fertilisationsraten mit hohen Schwangerschaftsraten pro Embryotransfer nach (68).

In Kiel wird seit 2004 zumeist die ICSI-Behandlung eingesetzt (Abb. und Tab. 5). Aufgrund immer häufiger diagnostizierter Fertilitätsdefizite des Mannes spielt diese Methode eine immer wichtigere Rolle. Da im Rahmen der ICSI Spermien direkt in die Eizelle eingeführt werden, können auch Samenzellen mit geringerer Qualität oder Bewegungseinschränkungen verwendet werden. 2006 wurden bereits 74,8 % der Paare in Kiel durch ICSI behandelt. Unter Berücksichtigung der Entwicklung der Vorjahre ergibt sich eine weiter steigende Tendenz. 1994 wurde die ICSI-Behandlung in Kiel eingeführt, seit 2000 ist sie die führende Behandlungsform. Die erste Schwangerschaft nach ICSI-Behandlung im Kinderwunschzentrum Kiel wurde 1995 erreicht.

Die Entwicklung der ICSI in Kiel steht im Kontext zur nationalen und internationalen Entwicklung. Die Registerdaten aus Deutschland (DIR), Europa (ESHRE) und den USA (CDC) zeigen den gleichen Trend. 2002 wurde in Deutschland, Europa und den USA wie in Kiel die ICSI gegenüber der IVF häufiger angewendet.

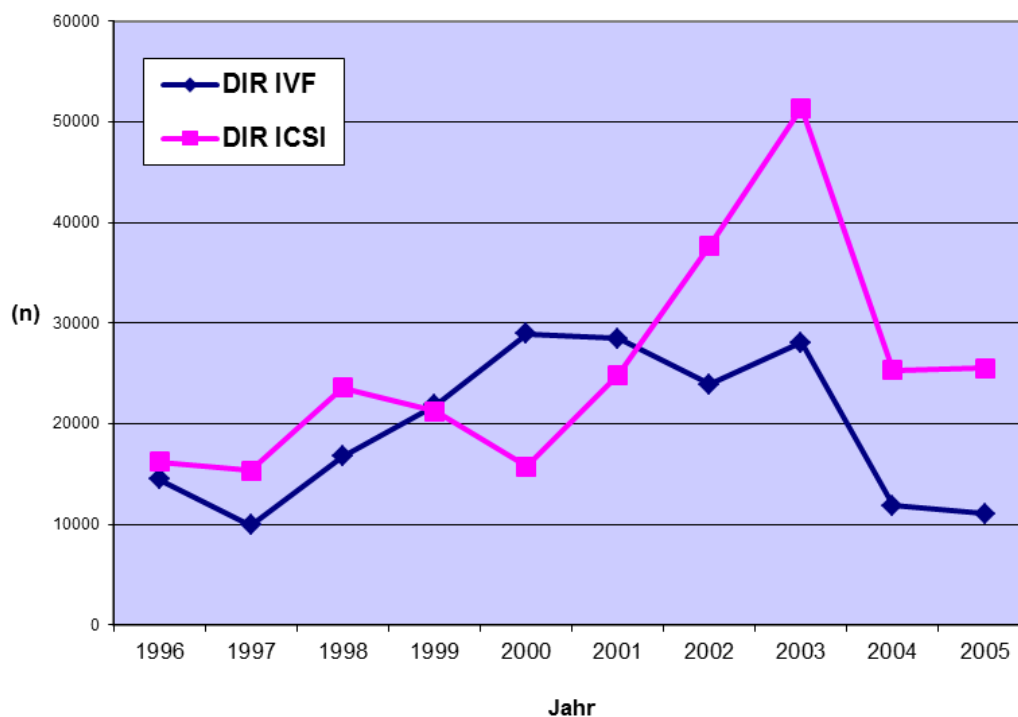


Abb. 6 + Tab. 6: Anzahl der in Deutschland von 1996-2005 jeweils vorgenommenen IVF bzw. ICSI-Behandlungen mit entsprechender prozentualer Veränderung.

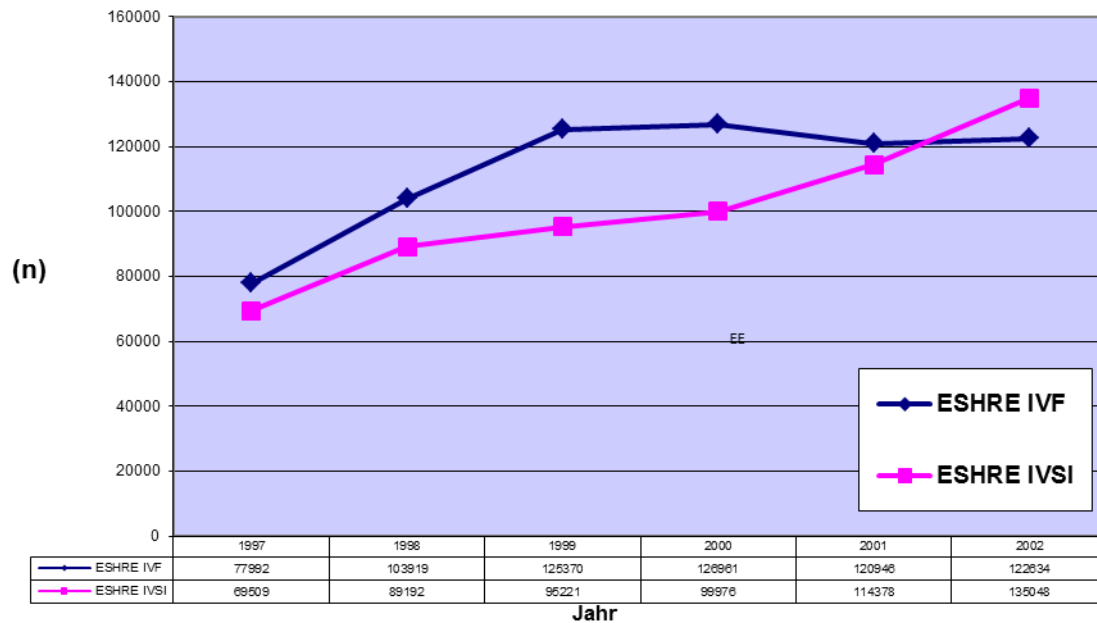


Abb. 7 + Tab. 7: Entwicklung der IVF/ICSI-Behandlungszyklen in Europa von 1999-2002

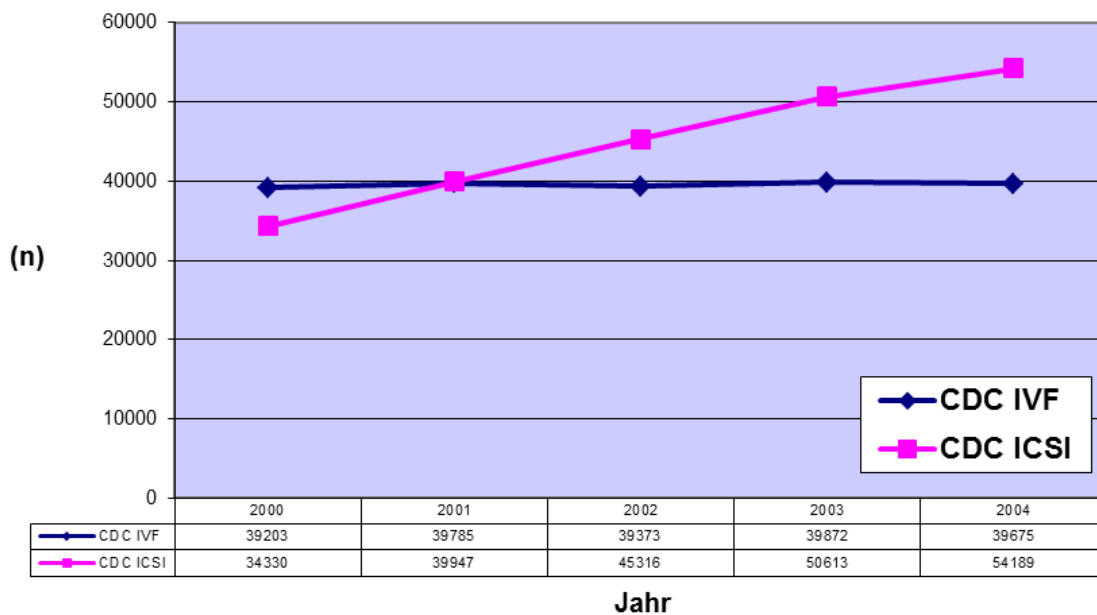


Abb. 8 + Tab. 8: Entwicklung der angewendeten Verfahren in den USA 2000-2004

Neben genannten Gründen der Indikation wurde die ICSI-Methode auch aufgrund seines therapeutischen Erfolges immer beliebter.

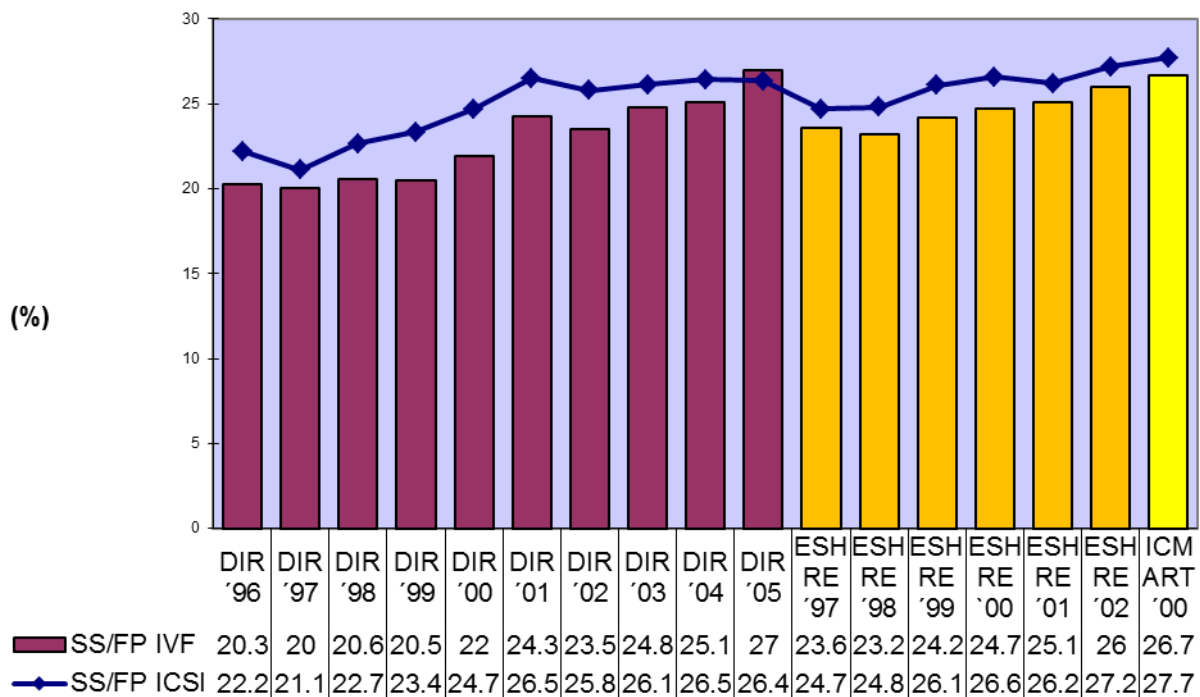


Abb. 9 + Tab. 9: SS/FP in Prozent (%) der verschiedenen Register. Vergleich IVF und ICSI (ESHRE: ESHRE, ICMA: ICMART)

Der Quotient Schwangerschaft pro Follikelpunktion weist in allen Registern über die letzten Jahre für die ICSI einen besseren Wert als für die IVF aus. Die Wahrscheinlichkeit der Befruchtung einer mittels Follikelpunktion gewonnenen Oozyte wurde in Deutschland 2002 für die IVF mit 56,41 % bestimmt, bei der ICSI mit 62,33 %. Der Unterschied vergrößerte sich in der Folge weiter. Die IVF erzielte 2005 eine Quote von 52,28 %, ICSI 66,78 %. Für Kiel werden z.B. 2004 Fertilisationsraten für IVF von 59,66 %, für ICSI von 74,43 % ermittelt.

Neben der erfolgreichen Befruchtung der Oozyte bestimmt auch die Zahl der befruchteten Eizellen die Optionen für den anschließenden Embryotransfer. Nach einer Befruchtung befindet sich die Eizelle im Vorkernstadium bzw. Pronuclei-Stadium (2PN-Stadium, „Zygote“). Da die Kerne noch nicht verschmolzen sind, ist der Befruchtungsvorgang noch nicht abgeschlossen. Ein Embryo ist somit noch nicht entstanden, weshalb die PN's nicht dem Embryonenschutzgesetz unterliegen.

Im hier beschriebenen Messzeitraum befruchtete das Zentrum Kiel 16554 Eizellen. Bei 37272 aspirierten Oozyten entspricht dies einem Befruchtungsgrad von 44,4 %. Im Jahr 2006 betrug die Quote 50,6.

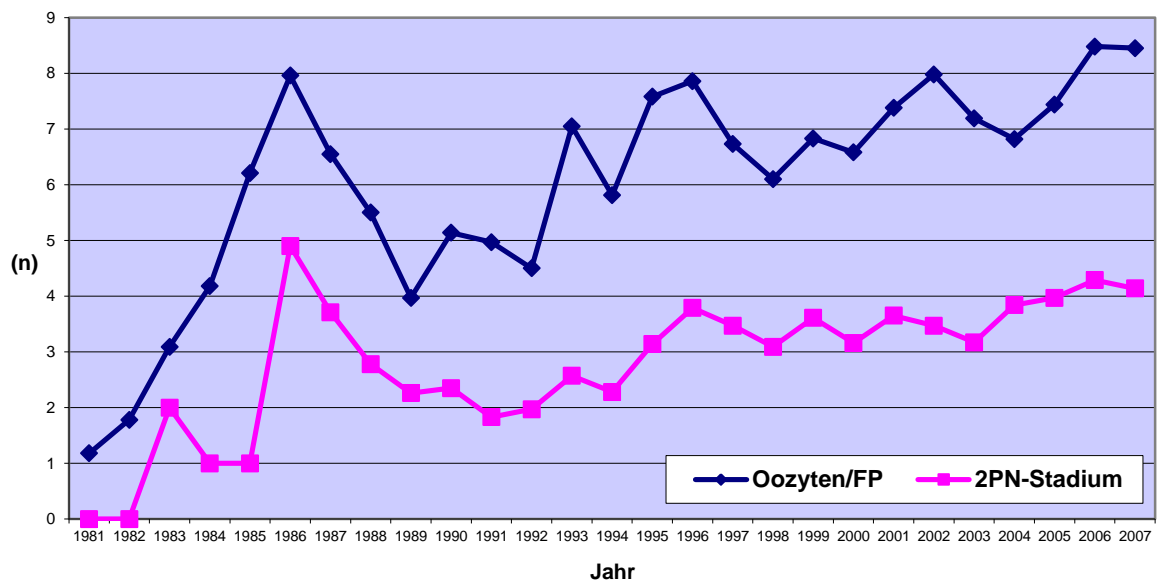


Abb. 10: Mittelwerte (MW) befruchteter Oozyten (2PN-Stadium) im Verhältnis zur absoluten Zahl der mittels Follikelpunktion gewonnener Oozyten im Kinderwunschzentrum Kiel.

Jahr	Oozyten/FP	2PN-Stadium/FP	2PN/Oozyten in %
1981	1,18	0	0%
1982	1,78	0	0%
1983	3,09	2	64,7%
1984	4,18	1	23,9%
1985	6,21	1	16,1%
1986	7,96	4,9	61,5%
1987	6,55	3,71	56,6%
1988	5,5	2,78	50,5%
1989	3,97	2,26	56,9%
1990	5,14	2,35	45,7%
1991	4,97	1,83	36,8%
1992	4,5	1,97	43,8%
1993	7,05	2,57	36,4%
1994	5,81	2,28	39,2%
1995	7,58	3,14	41,4%
1996	7,86	3,79	48,2%
1997	6,73	3,47	51,6%
1998	6,1	3,09	50,7%
1999	6,83	3,61	52,9%
2000	6,58	3,16	48,0%
2001	7,38	3,65	49,5%
2002	7,98	3,47	43,5%
2003	7,19	3,17	44,1%
2004	6,82	3,84	56,3%
2005	7,44	3,97	53,4%
2006	8,48	4,29	50,6%
2007	8,45	4,14	49,0%

Tab. 10: Prozentualer Anteil befruchteter Oozyten (2PN-Stadium) an pro Punktion gewonnener Zahl von Oozyten im Kinderwunschzentrum Kiel

Die Zahl befruchteter Oozyten steht in erwartbarem Zusammenhang mit der Zahl, der nach Follikelpunktion zur Verfügung stehenden Eizellen. Bilanzierend erkennt man ein Niveau der Befruchtungsquote bei ca. 50 %. Unterschiede in Hinblick auf die nationale bzw. internationale Einordnung ergeben sich durch technische Variationen (70) und unterschiedlichen Bewertung des Eizellenqualität (71). Eine Vergleichbarkeit der Zahlen ist in diesem Punkt nur eingeschränkt möglich.

3. 2. Indikation und prädiktive Faktoren

Die Kenntnis der zugrundeliegenden, die Sub- bzw. Fertilität bedingenden, Störung, ist für eine erfolgreiche Therapie wichtig (72). Die Zuordnung zum Träger der Störung innerhalb eines Paares ist der erste Schritt. Dann wird zwischen einer psychogenen oder organisch-pathologischen Genese unterschieden. Dafür müssen sich die Beteiligten eingehenden Untersuchungen stellen (73). Eine optimale Erfassung der Grundstörung stützt eine zielgerichtete Beratung und erhöht das Potential der Behebungschancen (25).

Zur Aufschlüsselung der sterilitätsbedingenden Störungen wurden 5123 Angaben aus dem Kieler Patientengut analysiert. Dies entspricht 86,7 % der beschriebenen Punktionszyklen des Kinderwunschzentrums Kiels in den 25 Jahren seit 1981. Im Verlauf verringert sich dank verbesserter Diagnostik der Anteil der Kategorie "Indikation unklar bzw. idiopathisch". Die Sparte "Indikation aufgrund männlicher Infertilität" wächst zum Ausgleich stetig. In früheren Zeiten wurde dem männlichen Geschlecht weder die notwendige Beachtung bei der Fehlersuche zuteil, zudem waren diagnostische Möglichkeiten bzw. Kenntnisse über die Auswirkungen der Pathologien limitiert. Eine bessere Kenntnis der Umstände des männlichen Partners erhöht die Geburtenrate und sollte somit allen Paaren angeboten werden (6).

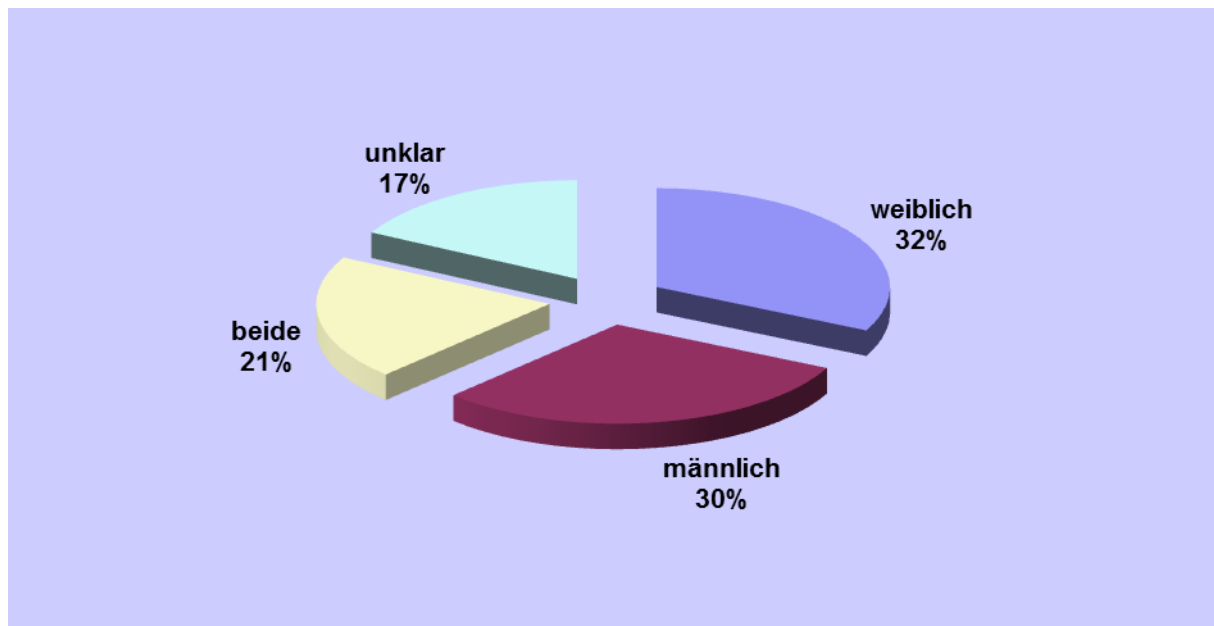


Abb. 11: Indikationsverteilung behandelter Paare im Kinderwunschzentrum Kiel von 1981-2006 in Prozent

Mit 32 % bildet die Indikation zur assistierten Befruchtung aufgrund einer Störung auf weiblicher Seite den größten Anteil. Der Unterschied zu Störungen auf männlicher Seite ist jedoch marginal (32 vs. 30 %).

Sterilität aufgrund weiblicher Störung	1650	32%
Sterilität aufgrund männlicher Störung	1554	30%
Einschränkungen beider Partner	1044	21%
Indikation unklar/idiopathisch	885	17%
untersuchte Zyklen gesamt	5123	100%

Tab. 11: Indikationsverteilung behandelter Paare in Kiel von 1981-2006 in absoluten Zahlen

Jahr	Frau	Mann	beide	unklar
1981	100%			
1982	60%	40%		
1983		100%		
1984		100%		
1985		100%		
1986	27,6%	13,8%	17,2%	41,4%
1987	38,8%	9,3%	39,1%	12,5%
1988	53,8%	9,6%	23,1%	13,5%
1989	47,7%	10,7%	32,2%	9,4%

1990	55,7%	14,1%	22,8%	7,4%
1991	47,7%	10,2%	17,6%	24,4%
1992	49,6%	15,4%	22,2%	12,8%
1993	45,2%	19,1%	29,6%	6,1%
1994	29,6%	30,5%	26,9%	13,0%
1995	28,6%	37,5%	21,4%	12,5%
1996	29,9%	41,2%	13,5%	15,3%
1997	16,5%	39,1%	8,1%	36,2%
1998	23,3%	33,1%	9,1%	34,3%
1999	33,7%	33,9%	16,3%	16,1%
2000	33,8%	30,9%	14,1%	21,3%
2001	31,1%	34,3%	19,3%	15,4%
2002	27,0%	40,8%	18,3%	13,8%
2003	22,0%	43,1%	20,8%	13,8%
2004	25,0%	36,1%	28,7%	10,2%
2005	27,5%	32,6%	30,9%	9,0%
2006	25,4%	36,9%	32,8%	4,9%

Tab. 12: Indikation in Kiel behandelter Paare in der jährlichen Entwicklung

Die Ätiologie der Sterilität ist vielfältig. Bei den Frauen ist sie hauptsächlich auf pathologische Umstände im Bereich der Tuben zurückzuführen. 19,8 % der beurteilten 5123 Zyklen sind auf pathologische Tuben und somit tubare Sterilität zurückzuführen. Dies entspricht 60 % der Indikation alleine die Frauen betreffend. Weitere Gründe sind Endometriose, polyzystische Ovarien (PCO/Stein-Leventhal-Syndrom), hormonelle Disposition, Uterus myomatosus und präformierte Spermien-Antikörper.

Auf männlicher Seite spielt neben anatomischen Pathologien der Befund des Spermiogramms eine grundlegende Rolle. Für Spermiogramme gelten Normwerte der WHO (World Health Organisation). Somit lassen sich Abweichungen von der Norm kategorisieren und dokumentieren. Entscheidende Kriterien zur Evaluation eines Ejakulats sind neben Volumen und Säuregehalt, die Verflüssigungszeit, Anzahl der Samenzellen, Beweglichkeit und Form, Entzündungszellen sowie das Vorliegen einer Verklebung. Einschränkungen in einem Aspekten können eine gestörte Fortpflanzung bedingen.

Im Kinderwunschzentrum Kiel wurden mehrheitlich die pathologische Beweglichkeit der Spermien (Asthenozoospermie), schlechte Morphologie (Teratozoospermie) oder zu geringe Anzahl von Spermien (Oligozoospermie) als Gründe männlicher Störungen bezeichnet. Zumeist lässt sich eine Kombination der Störungen als Oligo-Asthen-Terato-Zoospermie (OAT-Syndrom) nachweisen.

Trotzdem bleiben viele als idiopathisch gekennzeichnete Fälle gestörter Fortpflanzung noch ungeklärt. Mögliche neue Erkenntnisse ergeben sich vielleicht aus molekulargenetischen Entdeckungen. So führt z. B. eine genetische Disposition zu Fehlfunktionen im Implantationsprozess der Blastozyste (gereifte Zygote mit bereits mehreren hundert Zellen) in die Uterusschleimhaut (74).

Die hohe Prävalenz der männlichen Indikationen sowie der kombinierten weiblich-männlichen Störungen erklärt unter anderem den Zuwachs der ICSI-Behandlungen.

Tabelle 12 gibt die Entwicklung über die Jahre wieder: der medizinisch-diagnostische Fortschritt führt zu einer Regredienz der unaufgeklärten Pathologien. Umwelt- und Lebensumstände der postindustriellen Gesellschaft bedingen eine insgesamt steigende Inzidenz von Fruchtbarkeitsstörungen. Zuletzt sorgte die Einführung der ICSI-Methode für einen größeren Anteil von Behandlungszyklen aufgrund männlicher Infertilität, bei welchen die IVF nicht genügte.

3.2.1. BMI der behandelten Frauen

Eine weitere erfolgsrelevante Einflussgröße in der Reproduktionsmedizin ist der Body-Mass-Index (BMI). Er errechnet sich aus dem Quotienten von Körpergewicht (kg) und Körperlänge in Meter zum Quadrat (m^2), $BMI = kg/m^2$. Geschlechtsspezifische Anpassungen werden berücksichtigt. Ein BMI <19 gilt bei Frauen als Untergewicht, Normalgewicht 19-24, Übergewicht 24-30, Adipositas 30-40 und als massive Adipositas gilt ein BMI >40.

Nelson und Flemming (2) identifizierten den negativen Einfluss von Übergewicht bzw. Adipositas auf die menschliche Fortpflanzung. Ebenso wird die Erfolgswahrscheinlichkeit einer Kinderwunschbehandlung reduziert (75). Aufgrund der weltweiten Zunahme an Übergewicht und Adipositas verschlechtert sich die reproduktive Gesundheit (76).

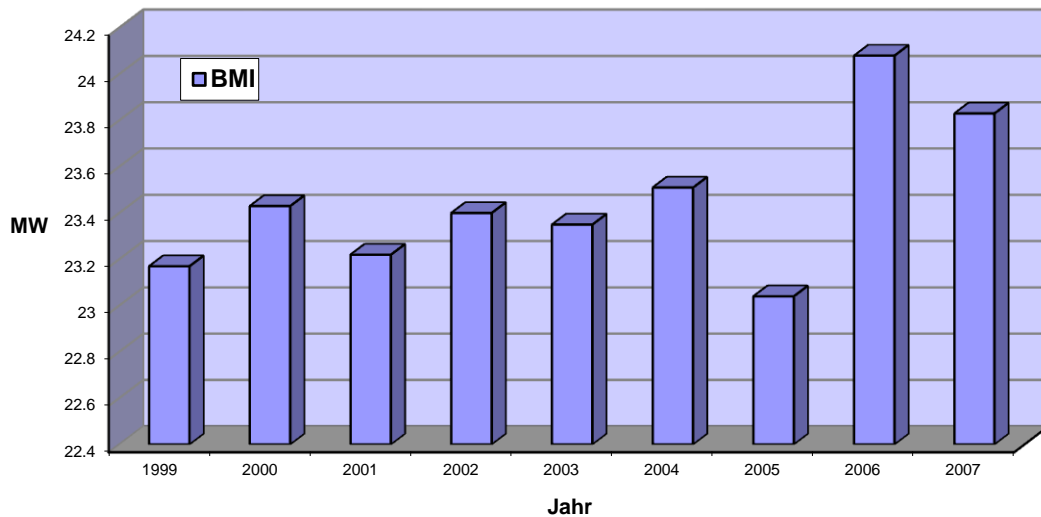


Abb. 12: Entwicklung der Mittelwerte (MW) des Body-Mass-Index (BMI) seit 1999 im Kinderwunschzentrum Kiel

Jahr	durchschnittlicher BMI (MW)	prozentuale Veränderung
1999	23,17	
2000	23,43	+1,1%
2001	23,22	-0,9%
2002	23,4	+0,7%
2003	23,35	-0,2%
2004	23,51	+0,7%
2005	23,04	-2,0%
2006	24,08	+4,5%
2007	23,83	-1,0%
Durchschnitt	23,44	

Tab. 13: Die prozentuale Veränderung der BMI-Jahresmittelwerte zum Vorjahr in Kiel

Der Mittelwert für den gesamten Zeitraum beträgt 23,44. In Abb. 12 erkennt man eine steigende Tendenz der Werte seit 1999. Insgesamt liegen die Mittelwerte in Kiel seit 1999 an der oberen Grenze des Normalgewichts (19-24). Der BMI unterscheidet allerdings nicht zwischen Muskel- Fettkörpermasse. Somit können auch sportlich veranlagte Personen bei guter Körperkonstitution einen BMI von 25 aufzuweisen. Auf die große Mehrheit der Kieler Patientinnen trifft das jedoch nicht zu. Der niedrigste BMI bei einer in Kiel behandelten Frau liegt bei 16,50, der höchste bei 44.90 (2005).

3.2.2. Das Alter der Patientinnen

Das Alter der behandelten Patientinnen bzw. dessen Entwicklung bildet zum einen den gesellschaftlichen Trend ab und bezeichnet zum anderen Schwierigkeiten der assistierten Reproduktion (77). 1996 wurde in Kiel eine 17jährige Patientin behandelt. Das höchste Alter lag bei 45 Jahren.

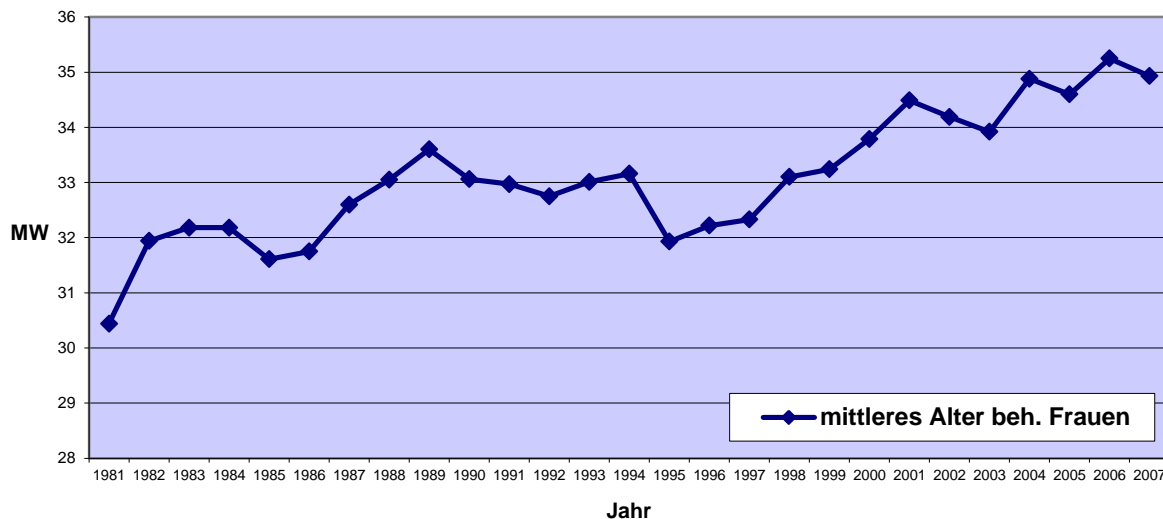


Abb. 13: Entwicklung der Alters-Jahresmittelwerte (MW) der behandelten Frauen des Kinderwunschzentrums Kiel von 1981 bis 2007

Jahr	Alter der beh. Frauen (MW)	Prozentuale Veränderung
1981	30,44	
1982	31,94	+4,9%
1983	32,18	+0,8%
1984	32,18	±0
1985	31,61	-1,8%
1986	31,75	+0,4%
1987	32,6	+2,7%
1988	33,05	+1,4%
1989	33,6	+1,6%
1990	33,06	-1,6%
1991	32,97	-0,5%
1992	32,75	-0,7%
1993	33,01	+1,0%
1994	33,16	+0,5%
1995	31,93	-3,7%
1996	32,22	+0,9%
1997	32,33	+0,3%
1998	33,1	+2,4%
1999	33,24	+0,4%
2000	33,79	+1,7%
2001	34,49	+2,1%
2002	34,19	-0,9%

2003	33,92	-0,8%
2004	34,88	+2,8%
2005	34,6	-0,8%
2006	35,25	+1,9%
2007	34,93	-0,9%
1981 – 2007	33,08	(Gesamterschnitt)
	Veränderung von 1981 bis 2007 in %:	+14,8%

Tab. 14: Prozentuale Veränderung des durchschnittlichen Patientinnen-Alters in Kiel

Die ersten zu behandelnden Frauen 1981 wiesen ein durchschnittliches Alter von 30,44 Jahren auf. 2005 erreichte der Altersmittelwert mit 35,25 einen Höchststand. Eine gleichartige Altersentwicklung zeigt sich auch in den USA.

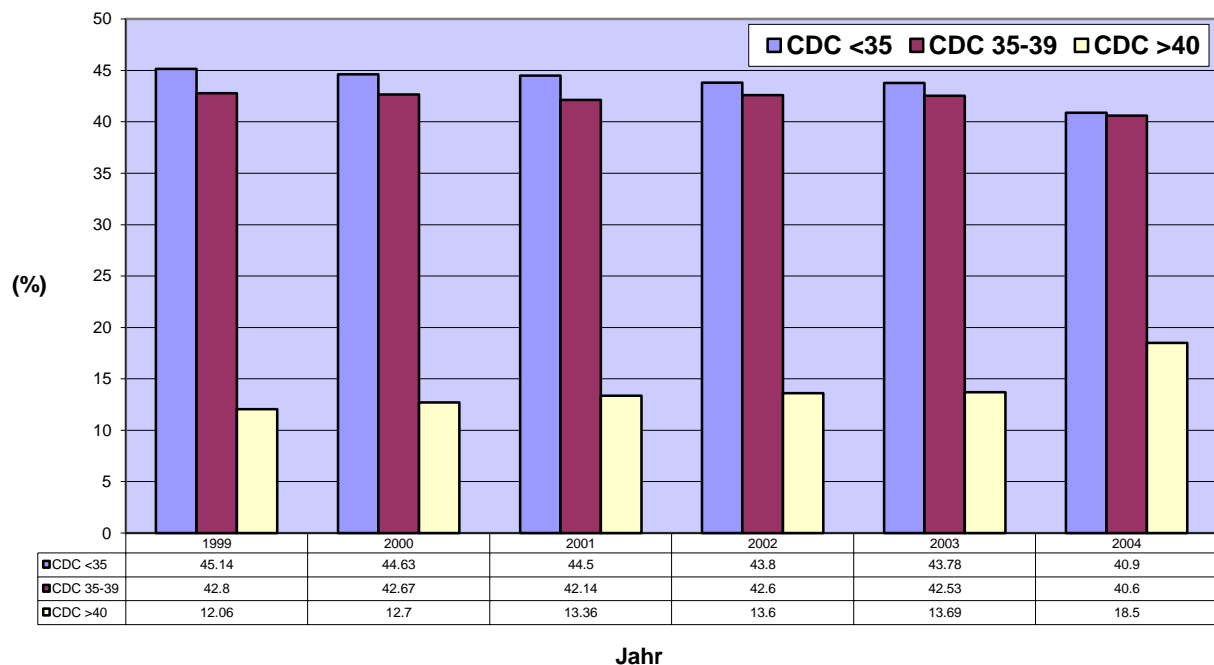


Abb. 14 + Tab. 15: Verteilung der Altersgruppen in den USA (CDC) von 1999-2004

Der Anteil der ≥ 40 jährigen Frauen am Patientengut nimmt bei gleichzeitiger Abnahme der anderen Altersgruppen stetig zu. Grundsätzlich lässt sich ein übereinstimmendes Muster zu Deutschen oder Kieler Werten erkennen. Insgesamt steigt der Anteil älterer Patientinnen in den USA stärker als in Deutschland und Europa (Abb. 15 und Tab. 16).

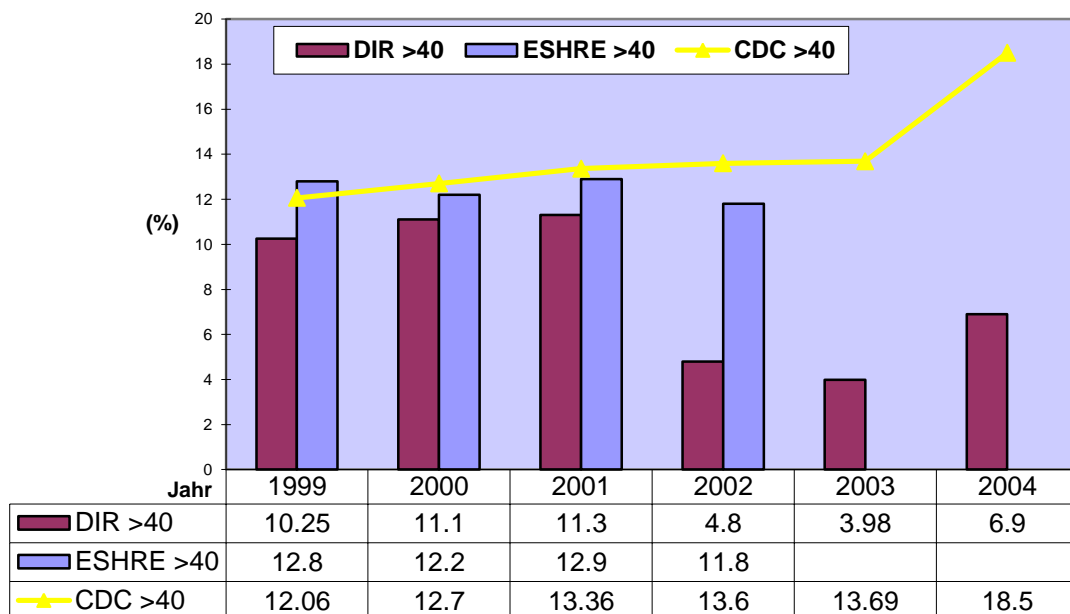


Abb. 15 + Tab. 16: Vergleich des prozentualen (%) Anteils der ≥ 40 jährigen Patientinnen am Gesamtpatientengut in Deutschland (DIR), Europa (ESHRE) und den USA (CDC) von 1999 bis 2004.

Der Anteil älterer Patientinnen in Europa bleibt stabil, wohingegen es in Deutschland mehr Schwankungen gibt. In den USA wurden im Erfassungszeitraum immer mehr Frauen über 40 einer Kinderwunschbehandlung zugeführt. Mit steigendem Alter nimmt die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft nach IVF oder ICSI ab (78) (siehe Abbildung 16). Die ohnehin aufgrund der biologischen Bedingungen reduzierten Erfolgsaussichten der älteren Patientinnen (79) können in Deutschland nicht durch z. B. eine Erhöhung der transferierten Embryos kompensiert werden.

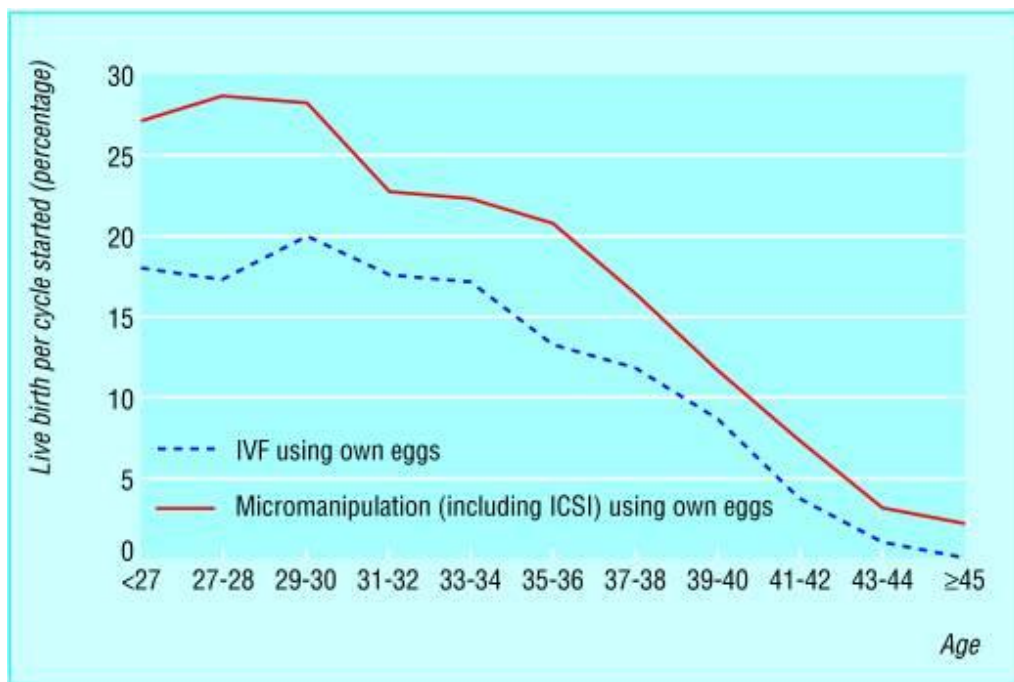


Abb. 16: die abnehmende Erfolgswahrscheinlichkeit mit zunehmendem Alter. Daten vom HFEA (Human Fertilisation and Embryology Authority, UK) -Guide für IVF-Kliniken, 2000

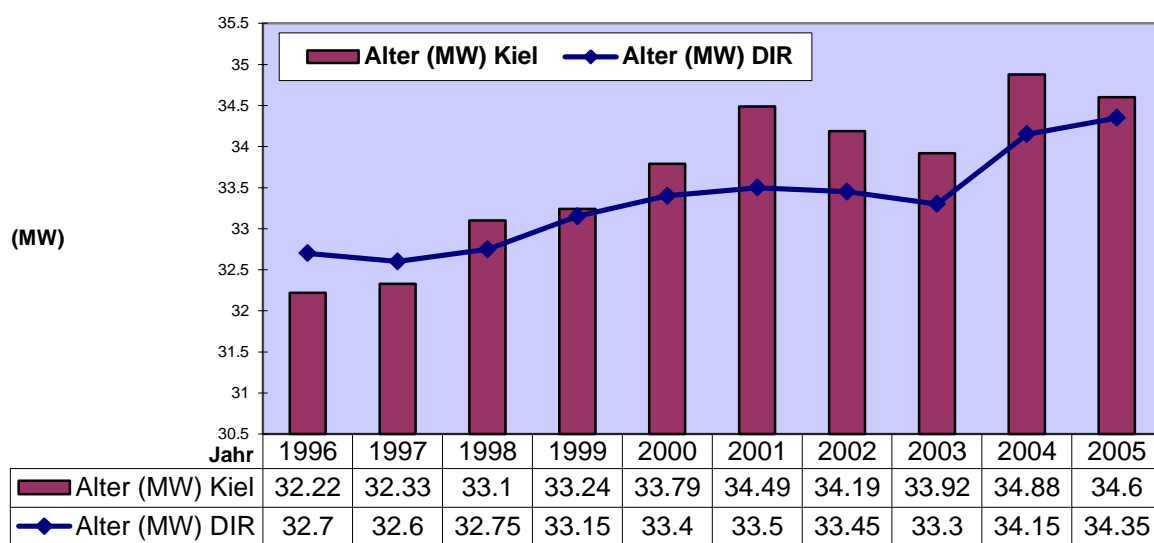


Abb. 17 + Tab. 17: Vergleich der Entwicklung des mittleren Alters des Kinderwunschzentrums Kiel mit dem Deutschen IVF-Register von 1996-2005

Der direkte Abgleich der Daten des DIR und Kiels zeigt eine gemeinsame Entwicklung. Ab 1998 liegt das Durchschnittsalter in Kiel um bis zu einem Jahr über dem landesweiten Schnitt.

3.3. Der Embryotransfer und seine deutsche Besonderheit

Hier wird der gesetzliche Einfluss auf die Entwicklung der ersten 25 Jahre des Kinderwunschzentrum Kiel untersucht.

Nach erfolgreicher Befruchtung mittels IVF oder ICSI wird die entstandene Zygote bis zu Ihrem Transfer in vitro gezüchtet. Die Inkubation erfolgt in Blastozystenkulturen die in unterschiedlicher Zusammensetzung sowie Anwendung zum Einsatz kommen (80). Sowohl Entwicklung wie auch professionelles Qualitätsmanagement der Kulturen haben Einfluss auf die Erfolgsquote des gesamten Behandlungsprozesses (81). Die Zahl der transferierten Embryonen bestimmt zum einen die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft, zum anderen mögliche Folgekomplikationen, die z. B. bei Mehrlingsschwangerschaften eintreten können (82). Große internationale Schwankungen, konzeptionelle Differenzen der einzelnen Zentren sowie die gerade in Deutschland und somit für das Kinderwunschzentrum Kiel geltende restriktive Gesetzgebung haben somit großen Einfluss auf die folgenden Zahlen.

Auch in der Universitätsfrauenklinik Kiel wurde in den ersten Jahren durch Erhöhung der Quantität der Erfolg gesucht. Maximal wurden 19868 Embryos in einem Transfer übertragen.

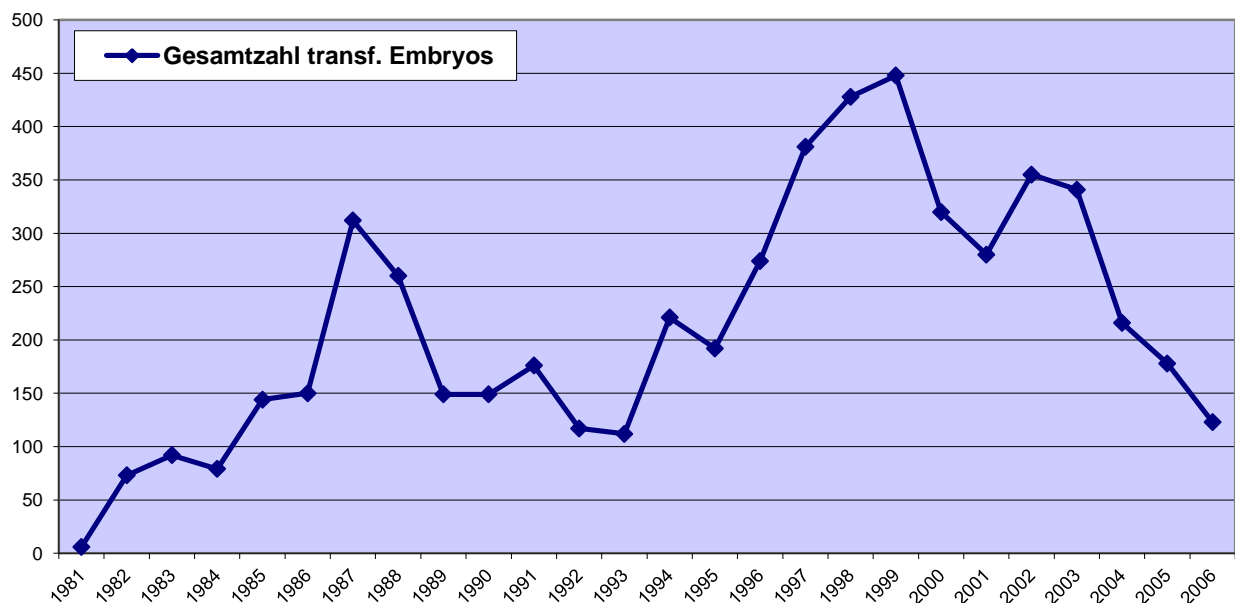


Abb. 18: Verlauf der Gesamtzahl der pro Jahr transferierten Embryos am Kinderwunschzentrum Kiel von 1981-2006

Jahr	Gesamtzahl transf. Embryos
1981	6
1982	73
1983	92
1984	79
1985	144
1986	150
1987	312
1988	260
1989	149
1990	149
1991	176
1992	117
1993	112
1994	221
1995	192
1996	274
1997	381
1998	428
1999	448
2000	320
2001	280
2002	355
2003	341
2004	216
2005	178
2006	123

Tab. 18: Zahl transferierter Embryonen pro Jahr in Kiel

Der Verlauf der Zahlen aus Abb. 18 entspricht dem der Anzahl der Follikelpunktionen am Kinderwunschzentrum (Abb. 1). Je mehr Frauen eine Follikelpunktion vornahmen, desto mehr Embryos wurden erhalten.

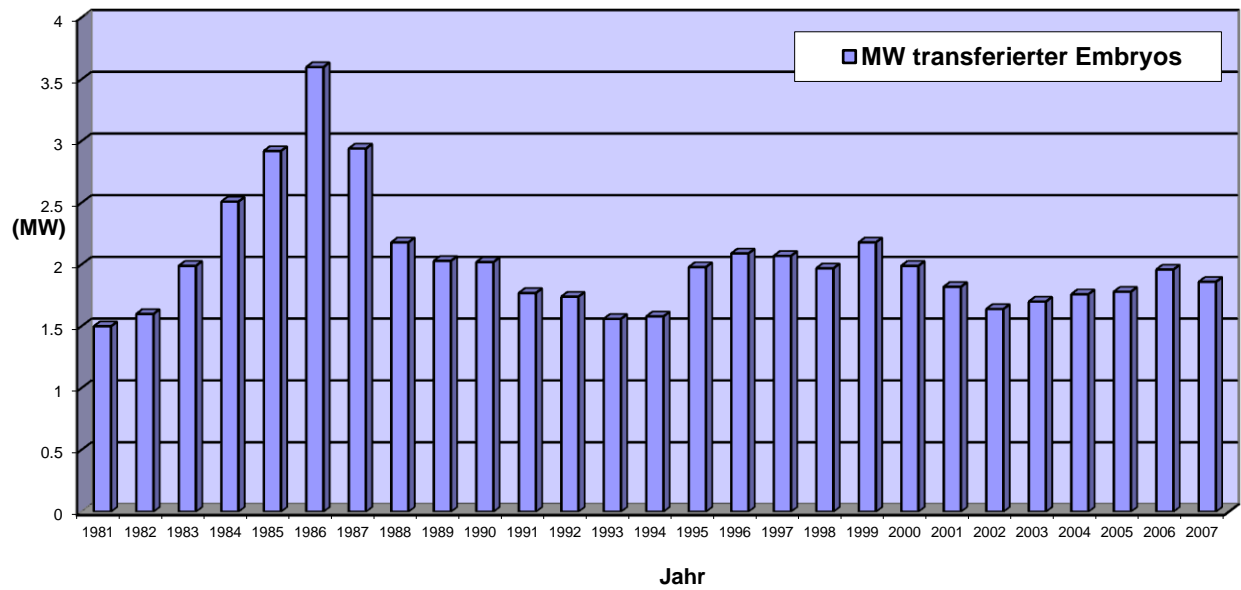


Abb. 19 + Tab. 19: Mittelwerte (MW) der jährlich transferierten Embryos in Kiel von 1981 bis 2007

1981	1.5
1982	1.6
1983	1.99
1984	2.51
1985	2.92
1986	3.6
1987	2.94
1988	2.18
1989	2.03
1990	2.02
1991	1.77
1992	1.74
1993	1.56
1994	1.58
1995	1.98
1996	2.09
1997	2.07
1998	1.97
1999	2.18
2000	1.99
2001	1.82
2002	1.64
2003	1.7
2004	1.76
2005	1.78
2006	1.96
2007	1.86

Abb. 19 zeigt die Anzahl der durchschnittlich pro ET transferierten Embryos. Zu Beginn der 90iger sinkt dieser, um in der Folge selten über die Marke von 2 stiegen. Der Rückgang des durchschnittlichen Mittelwertes korreliert mit dem Inkrafttreten des deutschen Embryonenschutzgesetzes zum 1. Januar 1991.

Für Kinderwunschzentren von Bedeutung ist Absatz 1 Nr. 3., welcher die maximal zulässige Zahl der pro ET übertragbaren Embryos auf 3 begrenzt.

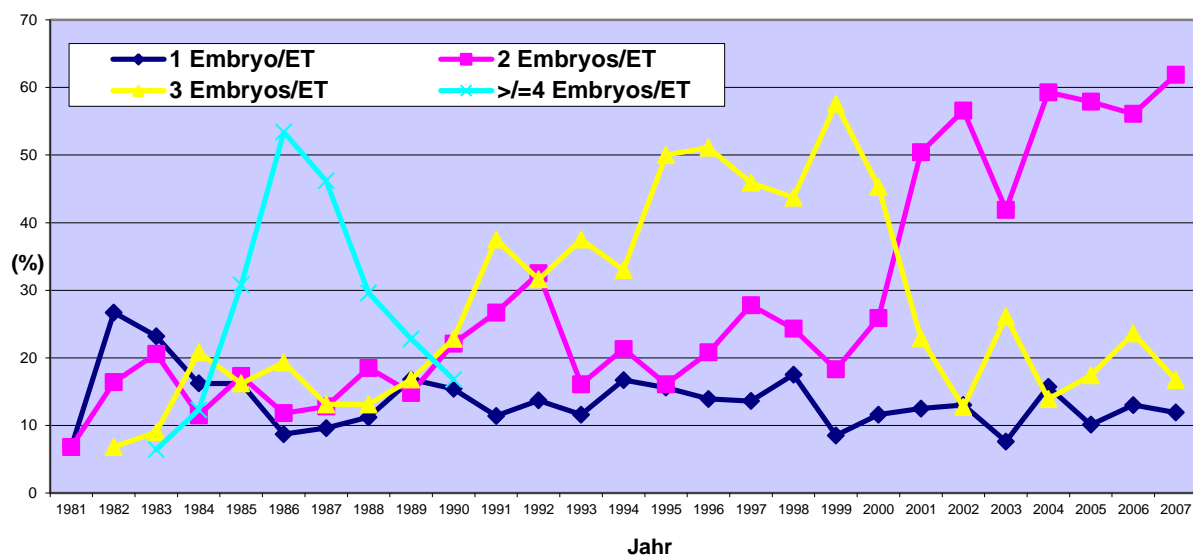


Abb. 20 + Tab. 20: Prozentuale Aufteilung der jeweils in einem Behandlungszyklus transferierten Embryonenzahl pro Patientin im Kinderwunschzentrum Kiel. An 100 fehlende Prozent: kein stattgefundener ET aufgrund nicht vorhandener befruchteter Eizellen.

Jahr	1 Embryo/ET	2 Embryos/ET	3 Embryos/ET	≥4 Embryos/ET
1981	6.8	6.8		
1982	26.7	16.4	6.8	
1983	23.2	20.6	9	6.4
1984	16.2	11.5	20.8	12.3
1985	16.2	17.3	16.2	30.8
1986	8.7	11.8	19.3	53.4
1987	9.6	12.8	13.1	46.2
1988	11.2	18.5	13.1	29.6
1989	16.8	14.8	16.8	22.8
1990	15.4	22.1	22.8	16.8
1991	11.4	26.7	37.5	
1992	13.7	32.5	31.6	
1993	11.6	16.1	37.5	
1994	16.7	21.3	33	
1995	15.6	16.1	50	
1996	13.9	20.8	51.1	
1997	13.6	27.8	45.9	
1998	17.5	24.3	43.7	

1999	8.5	18.3	57.6	
2000	11.6	25.9	45.3	
2001	12.5	50.4	22.9	
2002	13	56.6	12.7	
2003	7.6	41.9	26.1	
2004	15.7	59.3	13.9	
2005	10.1	57.9	17.4	
2006	13	56.1	23.6	
2007	11.9	61.9	16.7	

Bis zum Stichtag 01.01.1991 durften Patientinnen noch mehr als 3 Embryos, welche allerdings ausschließlich aus Ihrem Follikelbestand hervorgehen mussten, verpflanzt werden. Ab 1991 wurden nie wieder mehr als 3 Embryos in Kiel transferiert.

Werden mehr Embryonen transferiert steigt das Risiko von Mehrlingsschwangerschaften (83). Geburts- und Folgekomplikationen für Neugeborene treten so häufiger auf. Die Schwangerschaftsrate nach Transfer nur eines Embryos ist zwar schlechter, doch ohne Risiko für Mehrlingsschwangerschaften (84). In Kiel wurden bis Anfang dieses Jahrtausends mehrheitlich 3 Embryos pro ET übertragen, in der Folgezeit nur 2. Der Anteil für 2007 z. B. beläuft sich auf 61,9 % aller Behandlungszyklen.

Der internationale zeigt deutliche Unterschiede zwischen Kiel, Deutschland und anderen Ländern.

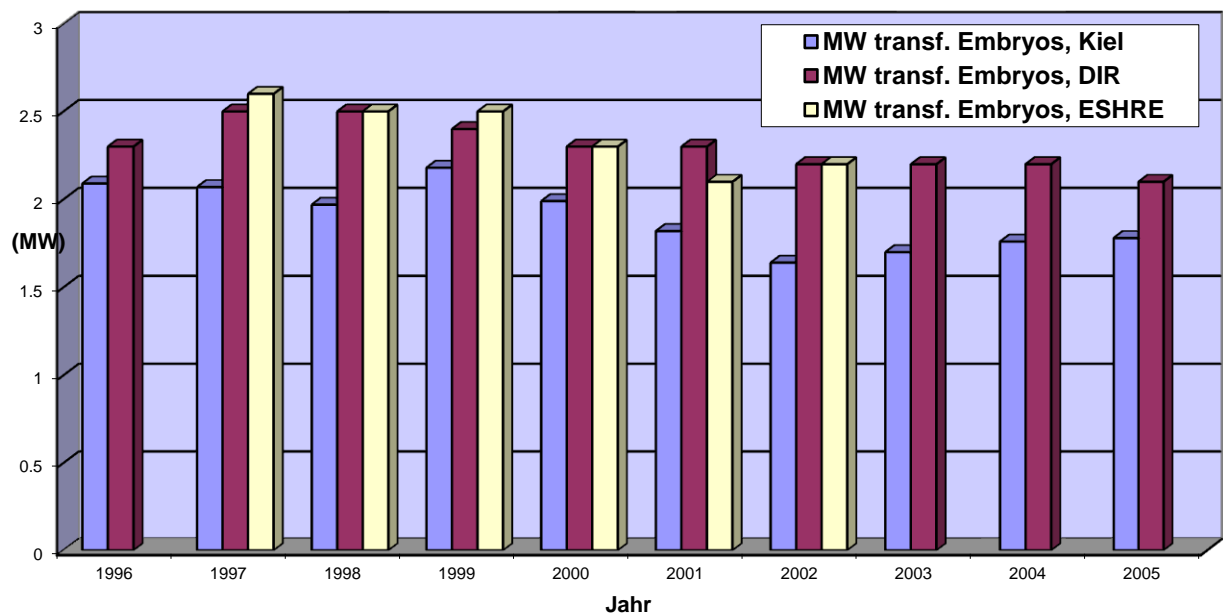


Abb. 21 + Tab. 21: Vergleich der Mittelwerte (MW) transferierter Embryos pro ET in Kiel, Deutschland (DIR) und Europa (ESHRE) 1996-2005.

Jahr	MW transf. Embryos, Kiel	MW transf. Embryos, DIR	MW transf. Embryos, ESHRE
1996	2.09	2.3	
1997	2.07	2.5	2.6
1998	1.97	2.5	2.5
1999	2.18	2.4	2.5
2000	1.99	2.3	2.3
2001	1.82	2.3	2.1
2002	1.64	2.2	2.2
2003	1.7	2.2	
2004	1.76	2.2	
2005	1.78	2.1	

Abbildung 21 und Tabelle 21 stellen die Mittelwerte der transferierten Embryonen pro Jahr des nationalen und des europäischen Registers den Daten aus der Abteilung Kinderwunsch des Universitäts-Klinikums Schleswig-Holstein (UKSH) Campus Kiel gegenüber. Gemeinsam ist allen Statistiken die stetige Senkung der Mittelwerte. Das Kinderwunschzentrum Kiel unterschreitet die Registerwerte durchgehend um ca. 0,5. Für Kiel wird für die ausgewiesene Zeitspanne ein Gesamtschnitt von 1,9 (MW) festgehalten. Das DIR (Gesamtschnitt: 2,3) und ESHRE (2,4) zeigen fast gleiche Mittelwerte. Im Vergleich mit den USA sind die Unterschiede grösser.

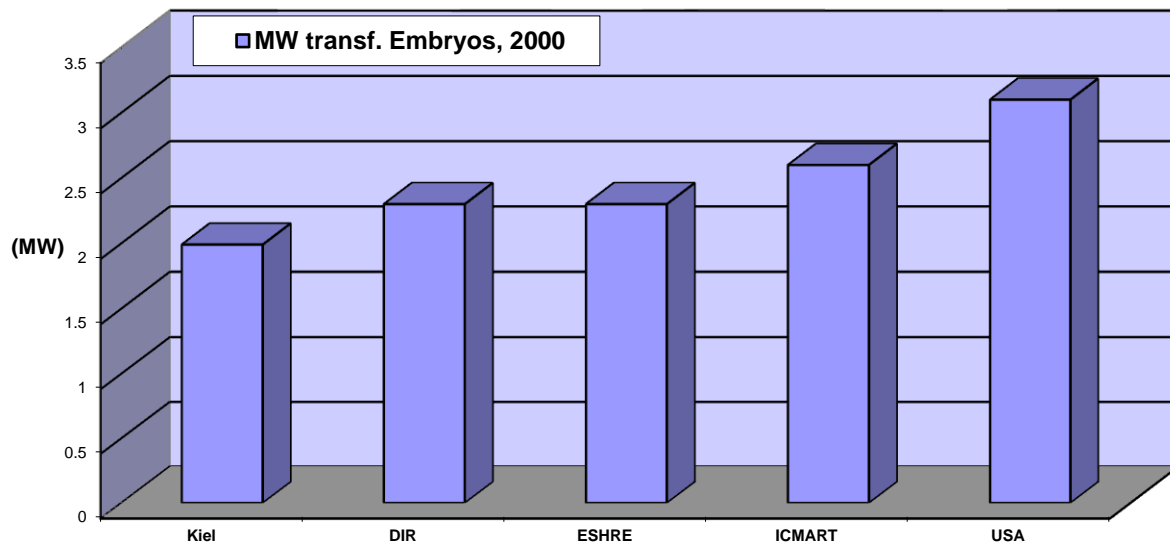


Abb. 22 + Tab. 22: Mittelwerte der der transferierten Embryonen pro ET im Jahr 2000. Kinderwunschzentrum Kiel, Deutschland (DIR), Europa (ESHRE), die Welt (ICMART) und die USA (Quelle diesmal ICMART-Länderaufstellung)

	Kiel	DIR	ESHRE	ICMART	USA (ICMART)
2000	1,9	2,3	2,3	2,6	3,1

Angaben zu Mittelwerten der transferierten Embryos sind aus den jährlichen Aufstellungen des Center for Disease Control and Prevention (CDC), dem eigentlichen Veröffentlichungsorgan für reproduktionsmedizinische Leistungen in den USA, nicht zu entnehmen. Deshalb wird sich diesbezüglich auf den World Collaborative Report On In Vitro Fertilization, 2000 des ICMART-Komitees (1) bezogen.

Abb. 22 + Tab. 22 verdeutlichen die regionalen Unterschiede in der ET-Praxis. Für das Jahr 2000 steht für Kiel ein Mittelwert von 1,9, für Deutschland und Europa 2,3, der weltweite Wert beträgt 2,6, wobei die USA den höchsten Durchschnitt mit 3,1 verbuchen. Während im europäischen Raum und in Kiel die Erfolgsquoten zum Beispiel über neue Kulturen oder Blastozystentransfer zu verbessern versucht werden (85), arbeitet man in den USA mit höheren Zahlen transferierter Embryos. Die liberale Rechtslage begünstigt dieses Vorgehen. Die Folge ist ein in Relation zu anderen Ländern erhöhter Anteil an Mehrlingen an der Gesamtzahl der Lebendgeburten nach erfolgreicher assistierter Konzeption.

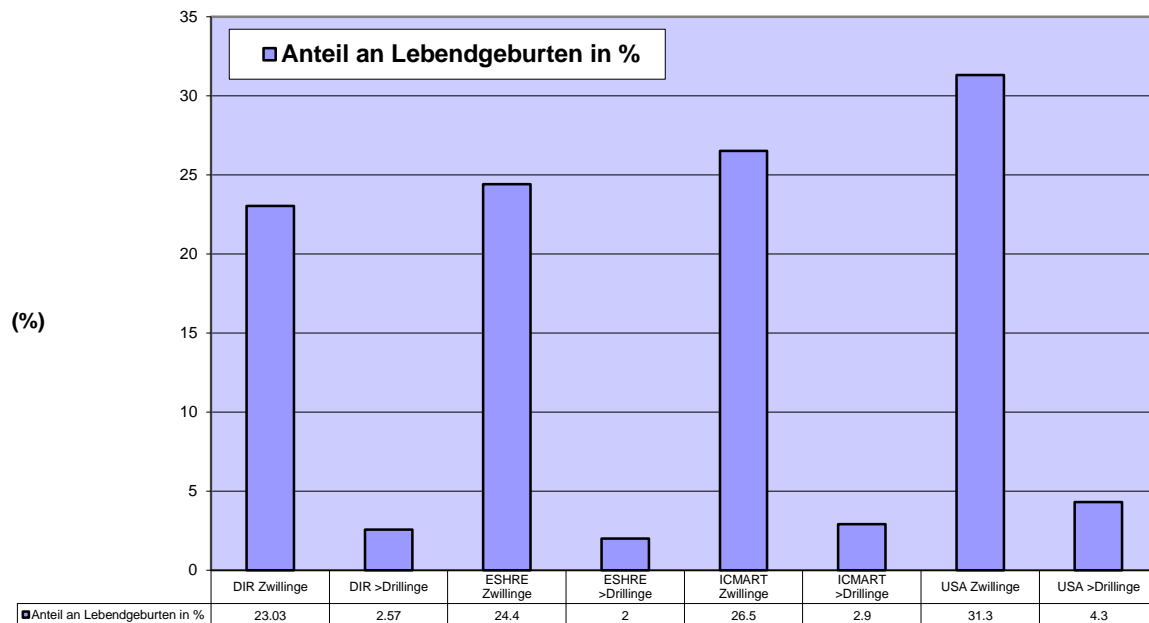


Abb. 23 + Tab. 23: Prozentualer Anteil von Zwillingen, Drillingen und höhergradigen Mehrlingen an der Gesamtzahl der Lebendgeburten in Deutschland (DIR), Europa (ESHRE), weltweit (ICMART) und den USA (ICMART) nach ET

Mit steigendem Mittelwert der transferierten Embryos steigt der Gemini-Anteil an den Lebendgeburten. Die USA weisen eine höhere Erfolgsquote bei reproduktionsmedizinischen Eingriffen auf, diese ist jedoch mit einer höheren Mehrlingsschwangerschaftsrate mitsamt den daraus resultierenden Komplikationen verbunden.

Insgesamt wurden während der ersten 25 Jahre am Kinderwunschzentrum Kiel 11 480 Embryos transferiert. Bei 5619 Embryotransfers (ET) ergibt sich ein Gesamtmittelwert von 2,04 Embryos pro ET.

3.4. Die pharmakologische Entwicklung in der Reproduktionsmedizin

Zur Effizienzsteigerung der Follikelpunktionen werden die Eizellzyklen der Patientinnen fast ausschließlich medikamentös unterstützt. Pharmakologisch wird dabei auf 2 Ebenen Einfluss erzielt. Zum einen wird die Follikelreifung durch HMG (Humanes Menopausales Gonadotropin) oder das FSH (Follikelstimulierendes Hormon) stimuliert. Kombinationen sind dabei möglich. Die verwendeten Peptidhormone werden mittels urinärer Retraction oder artifiziell ("rekombinant") hergestellt. Die Applikationsform variiert, wobei Out HJ et al.,

1997 herausfanden, dass dies zu keinen signifikanten Schwankungen im Nebenwirkungsprofil führt (86).

Durch Desensibilisierung des GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon) -Rezeptors in der Hypophyse wird eine Unterdrückung der Ovulation erreicht. Dabei finden GnRH-Agonisten und Antagonisten Verwendung. Auch hier kann sich die Applikationsform ohne pharmakokinetische oder –dynamische Unterschiede zu erzeugen, unterscheiden (87).

Im Kinderwunschzentrum Kiel wurden in den ersten 25 Jahren verschiedene Medikamente verwendet.

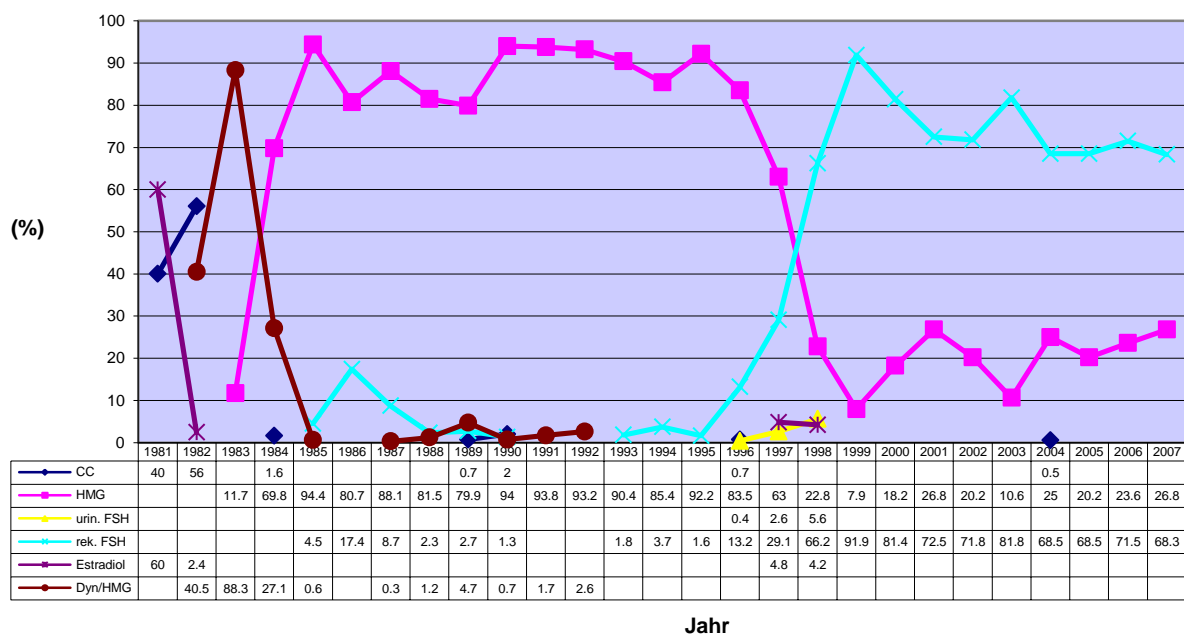


Abb. 24 + Tab. 24: Anteil verwendeter Gonadotropine im Kinderwunschzentrum Kiel in Prozent (%). CC: Clomifen Citrat, HMG: Humanes Menopausales Gonadotropen, urin. FSH: urinäres Follikel Stimulierendes Hormon, rek. FSH: rekombinantes FSH, Dyn/HMG: Dyneric® (CC) und HMG in Kombination.

Abbildung 24 zeigt die Dominanz zwei verschiedener Medikamente für die Follikelreifung. Anfänglich wurde nach einer Experimentierphase fast ausschließlich das humane menopausale Gonadotropin, welches im Wirkspektrum dem FSH äquivalent ist, verwendet. Mit Beginn des neuen Jahrtausends wurde das rekombinant generierte FSH zunehmend eingesetzt. Bis zum Ende der Datenerhebungen wurden Patientinnen in Kiel hauptsächlich mit dem rekombinanten FSH therapiert. Das herkömmliche HMG wurde zwar seltener, dennoch

weiterhin konstant verabreicht. Es wurden Gonadotropinprodukte der Firmen Serono (Gonal F®, Follitropin alfa) und Organon (Puregon®, Follitropin beta) in Kiel eingesetzt

Der ovulationshemmende Teil der medikamentösen Therapie wird durch die Gruppe der GnRH-Agonisten und -Antagonisten erreicht. Sie wurden erstmals 1988 verwendet, in den vorherigen Jahren wurden lediglich einzelne Versuche unternommen.

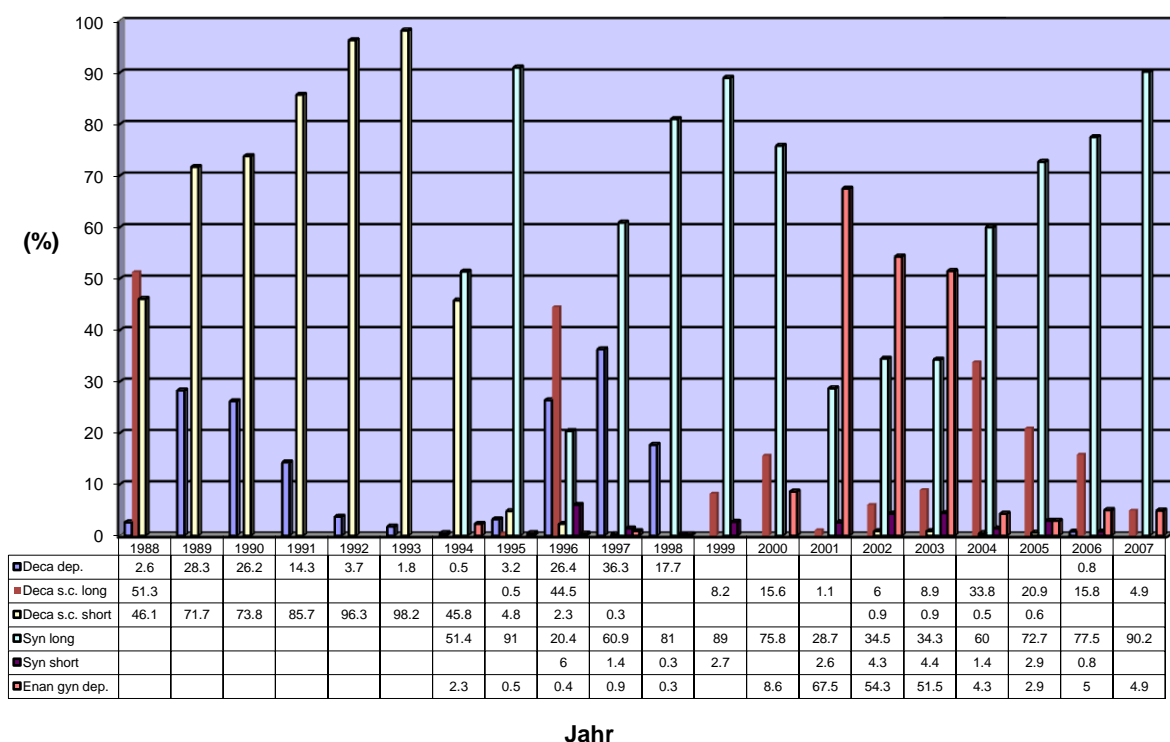


Abb. 25 + Tab. 25: prozentualer Anteil (%) der einzelnen Produkte an der insgesamt Verwendung von GnRH-Analoga und Antagonisten am Kinderwunschzentrum Kiel von 1988 bis 2007. Decapeptyl.: Decapeptyl depot® (Ferring), Decas.c. long oder short: Decapeptyl® Lang oder Kurzprotokoll subcutan appliziert (Ferring), Synlong oder short: Synarela® Lang- oder Kurzprotokoll (Pfizer), Enangyndep.: Enantone® gyn depot (Takeda)

GnRH manipulierende Medikamente wurden in Kiel weniger konstant als die Gonadotropine eingesetzt. Zu Beginn wurde das Decapeptyl® s.c. (Triptorelin, Ferring) Kurzprotokoll mehrheitlich verwendet, zuletzt wurden häufiger Enantone® (Leuprorelin, Takeda) und Synarela® (Nafarelin, Pfizer) Langprotokolle eingesetzt.

Das in den letzten Jahren der Auswertungsperiode gängigste Stimulationsprotokoll in Kiel war die Kombination von rekombinatem FSH (Puregon®, Organon/Gonal F, Serono) mit dem Superagonisten Nafarelin (Synarela®, Pfizer).

3.5. Schwangerschaftsraten, qualitative und quantitative Bewertung

Die Rate pro Embryotransfer erzielter Schwangerschaften (SS/ET) gibt Aufschluss über das quantitative Gelingen der assistierten Reproduktionsmedizin und wird deshalb häufig zur Erfolgsbewertung und für Vergleiche verwendet. Als abschließender Erfolg gilt in der Reproduktionsmedizin die gesunde Einlingsgeburt. Mögliche Schwangerschaftskomplikationen finden bei der Auswertung der SS/ET keine Berücksichtigung.

Zwar gilt es beim Versuch in der Reproduktionsmedizin Erfolge zu messen, viele Faktoren zu berücksichtigen. Der letzte, und somit gemeinsame, Schritt im gesamten Prozess ist der Embryotransfer. Die Quote der dabei erreichten Schwangerschaften wird von allen Registern zur Vergleichbarkeit verwendet. Es wird dabei allerdings nicht die Anzahl der pro einzelne Sitzung transferierter Embryos berücksichtigt.

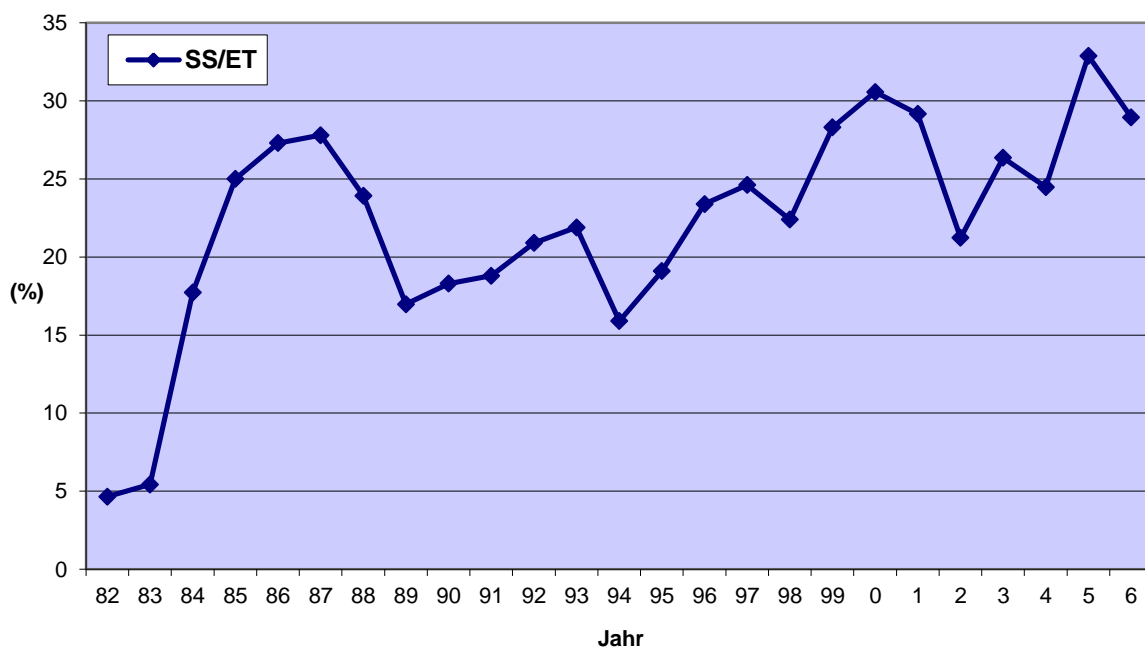


Abb. 26 + Tab. 26: Entwicklung der Schwangerschaften pro durchgeführtem Embryotransfer, unabhängig von der Anzahl der pro Embryotransfer transferierten Embryos, in Kiel

Jahr	SS/ET in %	Veränderung in %
1982	4.65	
1983	5.43	+16,8
1984	17.72	+226,3
1985	25	+41,1
1986	27.3	+9,2
1987	27.8	+1,8
1988	23.93	-13,9
1989	16.98	-29
1990	18.3	+7,8
1991	18.8	+2,7
1992	20.9	+11,2
1993	21.9	+4,8
1994	15.9	-17,4
1995	19.1	+20,1
1996	23.4	+22,5
1997	24.62	+7
1998	22.4	-9
1999	28.31	+26,4
2000	30.57	+8
2001	29.17	-4,6
2002	21.23	-27,2
2003	26.36	+24,2
2004	24.48	-7,1
2005	32.89	+34,4
2006	28.95	-12
Insgesamt	22,24 (MW)	+522,6 (1982-2006)

In Abbildung 26 und in Tabelle 26 ist für die ersten 25 Jahre der Kieler Reproduktionsmedizin ein stetiger Anstieg der pro Embryotransfer erreichten Schwangerschaften zu erkennen.

Schon in Rahmen der zuvor präsentierten reproduktionsmedizinischen Kennzahlen für das Zentrum in Kiel sowie in Deutschland, werden statistisch signifikante Veränderungen zu Beginn der 1990iger Jahre sichtbar. Abbildung 26 zeigt die Berechnung der SS/ET in Abhängigkeit der Anzahl der transferierten Embryos. Ab 1991 wurde maximal 3 Embryonen in die Gebärmuttern der Patientinnen verpflanzt. Da eine Gesamtbilanz der SS/ET die Zahl der verwendeten Embryonen nicht berücksichtigt, kann eine durch technische, pharmakologische oder menschliche Veränderungen erreichte Verbesserung nicht von einer durch Erhöhung der Embryonenzahl herbeigeführten Verbesserung der SS/ET unterschieden werden.

Abbildung 27 zeigt, dass über die Jahre die SS/ET auch bei jeweils gleicher Zahl transferierter Embryos in Kiel verbessert werden konnte. In den letzten, der von uns gemessenen Jahren, konnte sogar mit 3 übertragenen Embryonen eine bessere Quote als mit zuletzt 4 erzielt werden. Gleiches gilt für die Quote von 2 gegenüber 3 transferierten Embryos.

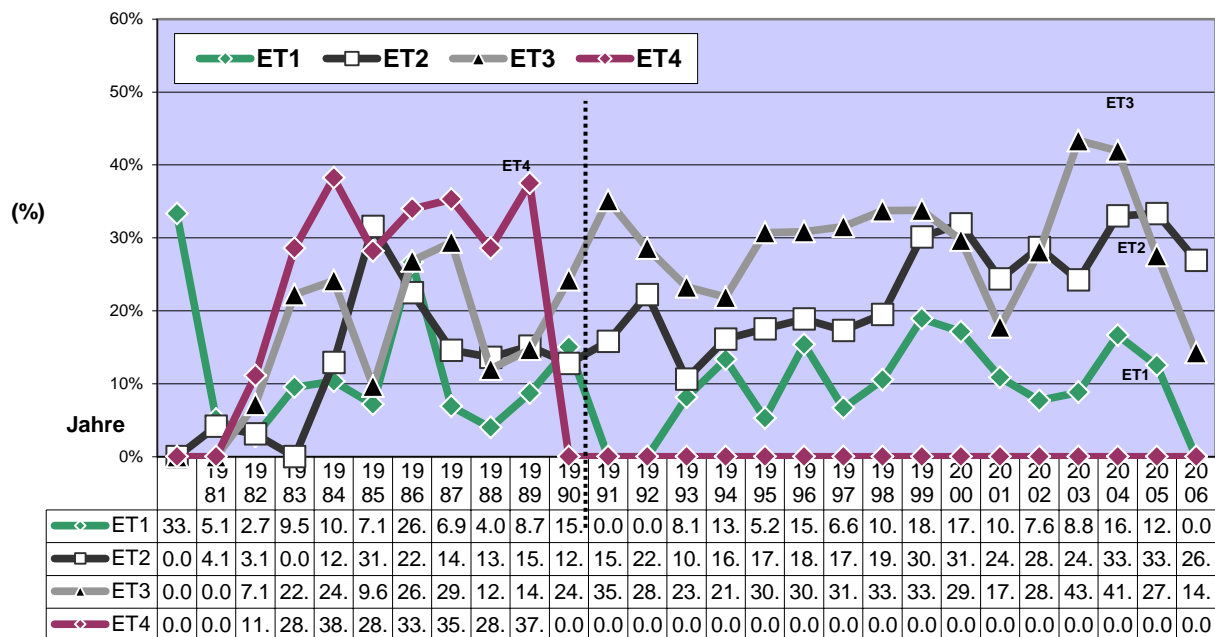


Abb. 27 + Tab. 27: Die Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer am Kinderwunschzentrum Kiel in Abhängigkeit von der Anzahl der pro Embryotransfer transferierten Embryos (ET)

Ab 1991 werden pro Transfer mehrheitlich 2 Embryonen übertragen. Neben gesetzlichen Beschränkungen sollen somit auch Gemini-Schwangerschaften vermieden werden. Die stetige Entwicklung verbesserter Schwangerschaftsraten bei immer weniger transferierten Embryos ist auf ein verbessertes Qualitätsmanagement in den Bereichen Oozyten-Gewinnung und-Kultivierung, Befruchtung, Erfahrung bei der Qualitätsbeurteilung der Embryos und somit effektivere Selektion der potentiell besten Embryonen für einen Transfer zurückzuführen.

3.6. Die Schwangerschaftsraten des Kinderwunschzentrum Kiel im nationalen und internationalen Vergleich

Die einzelnen Register verwenden unterschiedliche Auswertungs- und Veröffentlichungskriterien. Genaue Analysen anhand identischer Zahlen sind zwischen dem Kieler Zentrum und den Registern so nur unzulänglich möglich. Insbesondere der Abgleich mit Amerikanischen Daten ist nur eingeschränkt durchführbar. Aufgrund der inhaltlichen Heterogenität der amerikanischen Datensammlung ohne Rücksicht auf individuelle oder regionale Schwankungen wurden angepasste Jahresstatistiken des Centers for Disease Control and Prevention aus den Jahren 1999-2004 verwendet. Erst einmal wurde 2001 eine Vergleichsanalyse zwischen den USA und Europa veröffentlicht (24).

Um Vergleichbarkeit und Kompatibilität herzustellen wurden einzelne Aspekte aus zusammenhängenden Datensammlungen extrahiert, oder einzeln neu berechnet. Große Schwankungen bei den zur Verfügung stehenden Jahresstatistiken führen zu Einschränkungen. Sie sind eine Folge der unterschiedlichen Auswertungsgeschwindigkeit und Veröffentlichungszeitpunkte der einzelnen Länderregister und begründen unter anderem die zeitliche Latenz der Datenberechnungen dieser Arbeit bis 2007 mit seiner Veröffentlichung.

In Abb. 28 werden die Kieler SS/ET mit den Werten des Deutschen IVF-Register (DIR) verglichen. Dieser Vergleich ist besonders belastbar, da alle Daten der dem Register angeschlossenen Kliniken und Zentren, wie auch Kiel, gleichartig ausgewertet und zusammengestellt werden.

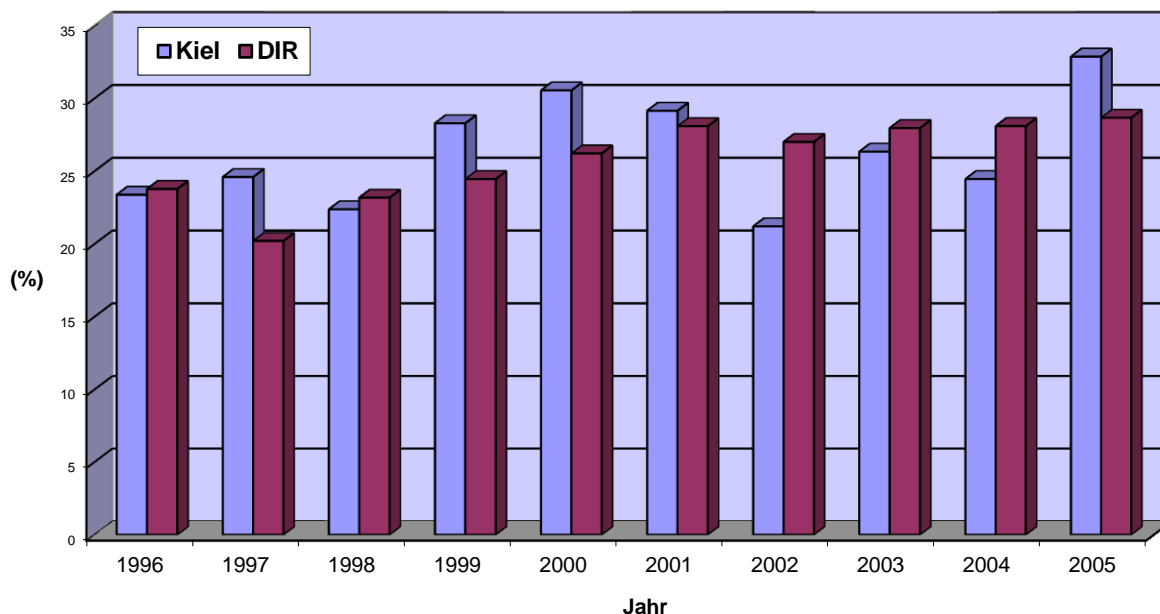


Abb. 28: Erzielte SS/ET im Kinderwunschzentrum Kiel und der entsprechende Gesamtdurchschnitt aller dem DIR angeschlossenen Zentren in Deutschland

Weiter als 1996 lassen sich die Daten des DIR nicht zurückverfolgen. Abb. 28 zeigt einen 10 Jahresvergleich. Einzelwerte und Gesamtbilanz zeigt Tab. 28.

Jahr	Kiel	DIR	Differenz in %
1996	23,4	23,8	-1,7
1997	24,62	20,23	+21,7
1998	22,4	23,2	-3,4
1999	28,31	24,48	+15,6
2000	30,57	26,24	+16,5
2001	29,17	28,11	+3,8
2002	21,23	27,03	-21,5
2003	26,36	27,98	-5,8
2004	24,48	28,12	-12,9
2005	32,89	28,69	+14,6
Gesamtschnitt:	26,34	25,78	+2,2

Tab. 28: Die jährlichen Schwangerschaftsraten pro Embryotransfer im Einzelnen sowie die Gesamtquote der betrachteten 10 Jahre

Die Entwicklung des Zentrums Kiel und dem übrigen Bundesgebiet verläuft deckungsgleich. Insgesamt werden die Quoten verbessert, wobei das Kinderwunschzentrum Kiel in der Gesamtschau eine bessere Rate als der Durchschnitt aller aufweist. Einzig 2002 erzielt das Kinderwunschzentrums Kiel einen unterdurchschnittlichen Wert, was mit weniger durchgeführten Embryotransfers korreliert.

Im internationalen Vergleich sind die Kieler SS/ET-Raten im Bereich des Deutschen und Europäischen Durchschnitts. Die Amerikanische Bilanz unterscheidet sich signifikant (Abb. 29).

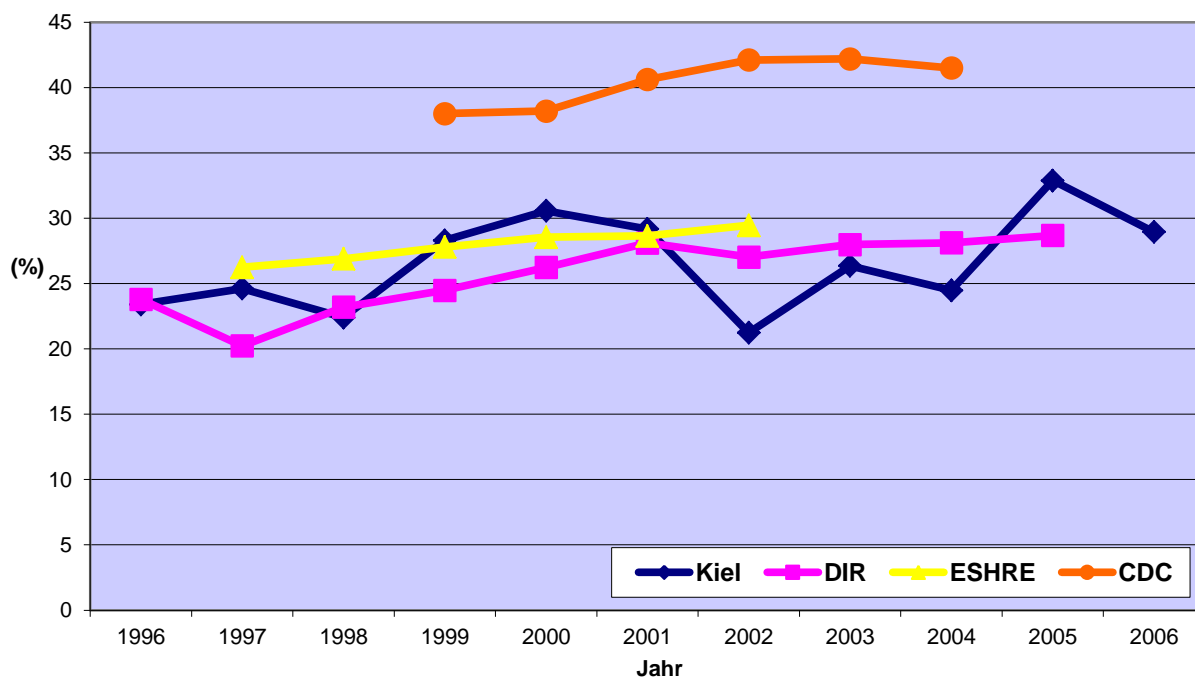


Abb. 29 + Tab. 29: Die jährlich erzielten SS/ET-Quoten des Kinderwunschzentrums Kiel (Kiel), des DIR, der ESHRE und des CDC

Jahr	Kiel	DIR	ESHRE	CDC
1996	23.4	23.8		
1997	24.62	20.23	26.25	
1998	22.4	23.2	26.9	
1999	28.31	24.48	27.8	38
2000	30.57	26.24	28.55	38.2
2001	29.17	28.11	28.65	40.62
2002	21.23	27.03	29.45	42.11
2003	26.36	27.98		42.19
2004	24.48	28.12		41.5
2005	32.89	28.69		
2006	28.95			

Insgesamt verbesserten im betrachteten Zeitraum alle Länderregistern und Kiel ihre Schwangerschaftsraten pro Embryotransfer.

4. Diskussion

Die hier aufgezeigten Daten geben die Leistungen des Kieler Zentrums für assistierte Reproduktion in quantitativer wie auch qualitativer Hinsicht wieder. Zudem wurden die Ergebnisse einem kritischen Vergleich mit nationalen und internationalen Registerdaten unterzogen. Neben der Beantwortung der Ausgangsfragen in Bezug auf die Leistung in Kiel, wobei die erste Gesamtveröffentlichung detaillierter Zahlen in Deutschland geliefert wird, gilt es einen nachvollziehbaren Vergleich mit internationalen Daten herzustellen. Während als Mitglied die Kieler Datenveröffentlichung entsprechend der Vorgaben und Leitlinien des DIR erbracht wird und somit eine uneingeschränkte Gegenüberstellung mit dem deutschen Durchschnitt möglich ist, unterliegt der grenzüberschreitende Vergleich vielen Unzulänglichkeiten. Diese werden herausgestellt, um eine legitime Einordnung der Kieler Daten zu gewährleisten und auf die Schwierigkeiten der heterogenen internationalen Qualitätserfassung hinzuweisen.

4.1. Follikelpunktionen, Quantität und Qualität

4.1.1. Ergebnis

Von 1981 bis 2007 wurden 5822 Follikelpunktionen durchgeführt. Insgesamt konnten dabei im Analysezeitraum 37.272 Follikel gewonnen werden. 2006 wurden bereits 74,8 % der Paare in Kiel durch ICSI behandelt, mit steigender Tendenz. Seit seiner Einführung 1994 stiegen die Werte der ICSI-Behandlung schnell auf das hohe Niveau, ca. $\frac{3}{4}$ aller Behandlungsverfahren auszumachen. 2002 wurden erstmals mehr ICSI als IVF-Verfahren in Deutschland registriert. IVF erzielte eine Fertilisationsrate von 56 %, bei ICSI waren es 62 %. Die Diskrepanz hat sich in der Folge weiter vergrößert. 2005 erzielte ICSI 66 % gegenüber 52 % bei IVF. In Kiel ergibt sich ein entsprechendes Bild. Beispiel 2004: Fertilisationsrate bei IVF 59,66 %, nach ICSI 74,43 %. Die erste klinische Schwangerschaft nach ICSI-Behandlung in Kiel datiert von 1995. In Deutschland, Europa und den USA sowie in Kiel kam es 2002 gleichzeitig zur erstmaligen Mehranwendung von ICSI gegenüber IVF. Insgesamt konnte das Zentrum Kiel 16.554 Eizellen erfolgreich befruchten. Bei 37.272 per Aspiration erhaltenen Oozyten entspricht dies einem Anteil von 44 %. Im Jahr 2006 bzw. in den ersten Monaten des Jahres 2007 betrug die Quote 51 bzw. 49 %.

4.1.2. Literatur

Feichtinger beschrieb mit der sonografiegesteuerten transvaginalen FP eine schonendere und weniger umfangreiche Prozedur als die vormals angewendete pelviskopische oder transabdominale FP (47). Es folgte daraufhin die entsprechende Umsetzung in Kiel. Der passagere Abfall der Zahlenkurve nach 1991 erklärt sich, genauso wie später bei den Embryonentransfers, mit dem Inkrafttreten des Embryonenschutzgesetzes zur Regelung missbräuchlicher Anwendungen von Fortpflanzungstechniken am 1. Januar 1991. Daraus ergaben sich numerische Beschränkungen bezüglich des Embryonentransfers, der Herkunft der verwendeten Eizellen sowie Befugnissen der behandelnden Mediziner. Insgesamt führte das Inkrafttreten des Gesetzes zu einer gesellschaftlichen Verunsicherung und Beschränkung der Erfolgsperspektive, da nicht mehr beliebig viele Embryonen transferiert werden konnten. Der Zusammenhang des Rückgangs der Zahlen um 2004 erklärt sich über Inkrafttreten von Paragraf 27a des SGB V. Mit diesem wurden ab dem 01.01.2004 die Kassenleistungen beschränkt, was therapiewillige Paare einschränkte. Nichts beschreibt die Literatur bezüglich Standards. Die Unterschiedliche Handhabung von Kriterien, zumeist die qualitative Evaluation einer Eizelle vor dem Fertilisationsakt (IVF oder ICSI) betreffend, erlauben nur eine verzerrte Gesamtschau der Ergebnisse einzelner Behandlungszentren (71).

4.1.3. Schlussfolgerung

Die Zahl der Follikelpunktionen gibt den quantitativen Aufwand eines Zentrums wieder. Änderungen der Aktivität können so bemessen werden. Der allgemeine Anstieg der durchgeführten Follikelpunktionen ergibt sich aus allgemeinen Entwicklungen, wie vermehrte öffentlichen Wahrnehmung, Akzeptanz der assistierten Reproduktionsmedizin in der Bevölkerung, steigendem Bedarf bei Zunahme der eingeschränkten Fertilität kinderwilliger Paare, der technischen und pharmakologischen Evolution und schließlich der wachsenden Kompetenz der Mitarbeitenden. Da Follikelpunktionen nur dann vorgenommen werden können, wenn Follikel vorhanden sind und die Methodik dies erlaubt, leitet sich der deutliche Anstieg von 169 Punktionen 1986 auf 310 im Folgejahr 1987 als direkte Folge zweier Neuerungen zu gegebenem Zeitpunkt ab: von der Verfügbarkeit rekombinanter Gonadotropine und der Anschaffung eines Gerätes um die Follikelaspirationen sonografiegesteuert transvaginal vorzunehmen. Dass in den anschließenden Jahren eine Regredienz der Zahlen erkenntlich wird, zeigt den Einfluss des sich bereits im Zuge

ausgedehnter Diskussionen abzeichnenden Embryonenschutzgesetzes, welches 1991 gesetzlich installiert wurde. Zwischen 2003 und 2004 fiel die Zahl der Punktionen abermals um knapp hundert von 341 auf 246, was fast einem Rückgang um 30% entspricht. Änderungen des Sozialgesetzbuches zum 01.01.2004 zeichnen hierfür verantwortlich. Diese erhöhten nicht nur die finanzielle Beteiligung kinderwilliger Paare im Prozess der assistierten Reproduktion, insbesondere durch die Limitierung der finanziellen Unterstützung durch die Krankenkassen. Auch die Zahl der finanziell unterstützten Versuche wurde auf 3 anstatt der vorgängig gültigen 4 beschränkt. Aufgrund des hohen finanziellen Aufwandes ist die Hürde für behandlungswillige Paare hoch. Bei nur unzulänglicher Wirksamkeit der Behandlungen ist IVF zudem nicht kosten-effektiv (88). Freizügigere bzw. lockerere gesetzliche Rahmenbedingungen in anderen Ländern führen zu stetigen Steigerungen der Zahlen. Die Kieler Entwicklung lässt sich auf andere deutsche Zentren übertragen.

4.2. Indikation und prädiktive Faktoren

4.2.1. Ergebnis

Mit 33% lag die Indikation für eine Therapie im gesamten Untersuchungszeitraum zumeist auf weiblicher Seite. Bei der Aufteilung zwischen den Geschlechtern wird eine Zunahme der Probleme auf Männerseite beobachtet. 19,8 % der Indikationen der 5123 Zyklen waren mit Tubenpathologien assoziiert (tubare Sterilität). Dies entspricht 60 % aller weiblichen Störungen. Weitere Ätiologien der Infertilität sind Endometriose, polyzystische Ovarien (PCO/Stein-Leventhal-Syndrom), hormonelle Disposition, Uterus myomatosus und präformierte Spermien-Antikörper. Bei Männern werden die pathologische Beweglichkeit der Spermien (Asthenozoospermie), schlechte Morphologie (Teratozoospermie) oder zu geringe Anzahl von Spermien (Oligozoospermie) beobachtet. Am häufigsten ist eine Kombination (Oligo-Asthen-Terato-Zoospermie/OAT-Syndrom). Wichtige prädiktive Faktoren mit Relevanz sind BMI und Alter. Der durchschnittliche BMI betrug in Kiel 23,44. 2006 lag er erstmals > 24. Der niedrigste BMI einer in Kiel behandelten Frau lag bei 16,50, der höchste bei 44,90. 1996 wurde in Kiel eine 17jährige Patientin behandelt. Die ältesten Frauen waren 45 Jahre alt. 1981 waren die Patientinnen durchschnittlich 30,44 Jahre alt, 2006 mit 35,3 Jahren am ältesten. Der Altersschnitt stieg im Gesamtzeitraum um 15%. Ab 1998 lag das Durchschnittsalter in Kiel um bis zu einem Jahr über dem landesweiten Schnitt. In Europa und insbesondere in den USA lag das Alter Patientinnen oft höher. Neben der

Unfruchtbarkeit an sich ergeben sich altersbedingt weitere Risiken wie die höhere Sektio-Quote solcher Frauen (89).

4.2.2. Literatur

Dass die Kenntnis der zugrundeliegenden Pathologie der Infertilität für die Qualität und somit den Erfolg einer reproduktionsmedizinischen Behandlung wichtig ist, ist in der Literatur unbestritten (72). Eine optimale Erfassung der Grundstörung ermöglicht eine zielgerichtete Beratung und Behandlung (25). Nelson et Fleming beschrieben den negativen Einfluss von Übergewicht auf die Fertilität von Frauen (2). Auch der männliche BMI könnte Einfluss auf den Erfolg reproduktionsmedizinischer Behandlungen bedeuten (90). Die Geburtenraten von Frauen in höheren Altersgruppen sind schlechter (91). Sie verschlechtern sich fast linear mit steigendem Alter. Dies zeigt ein Vergleich der Ergebnisse von unter und über 40jährigen Frauen (92). Auch konnte gezeigt werden, dass mit steigendem Alter der Patientinnen die Behandlungen komplikationsreicher sind (70). Lamarche untersuchte 2007 die Quoten bei >38 jährigen Patientinnen und wies eine schlechtere Erfolgsbilanz als bei jüngeren Frauen mit derselben Behandlung nach (93). Höheres Patientenalter ist unabhängig von anderen Einflüssen ein begrenzender Faktor (78, 79). Die Erfolgswahrscheinlichkeiten einer durch negative prädiktive Faktoren kompromittierten Kinderwunschbehandlung untersuchte auch Lintsen (75). Neuere Entdeckungen beschreiben Einflüsse der Schilddrüsenfunktion (94), des Anti-Müller-Hormons (95), die Dicke des Endometriums (96), der follikulären Flüssigkeit und Kumulus-Zellen (97) und der genetischen Signatur der Kumulus-Zellen (98). Noch weitere Faktoren sind Medikamenten-, Drogen- und Nikotinabusus, besonders in Kombination mit höherem Alter sinken die Erfolgsaussichten (99, 100). Chemotherapien in der Vorgeschichte führen zu Infertilität (101). Kupka ergänzte 2004 die beschriebenen negativen Faktoren um vorgängige Fehlgeburten und Schwangerschaftsabbrüche (102).

4.2.3. Schlussfolgerung

In Kiel findet sich das typische Spektrum der Fertilitätsstörungen. Das Alter der Frauen, ein wesentlicher prädiktiver Faktor für das Outcome einer reproduktionsmedizinischen Behandlung, war in Kiel höher als in vergleichbaren deutschen Zentren. Besonders in den USA ist das Durchschnittsalter der Frauen höher. Ursächlich ist die gesetzliche Limitation in Deutschland für über 40 Jährige Patientinnen. Untersuchungen zum Männeralter gibt es nicht, auch nicht in Kiel. Von Bedeutung ist zudem das Gewicht, welches in Kiel über die Jahre im Schnitt anstieg. Die häufigste weibliche Störung ist die tubare Sterilität. Verbesserte

diagnostische Verfahren bieten immer feinere Unterscheidungen der Ätiologie von Fertilitätsstörungen. Je besser die Kenntnis, umso höher die Erfolgswahrscheinlichkeit. Neue Daten deuten erhöhte Chancen für eine Schwangerschaft durch vorgängige Gewichtsreduktion an (103). Insgesamt werden die Bedingungen in Kiel bei ungünstiger Entwicklung des Patientenguts schwieriger. Ein spannender, für alle Beteiligten hilfreicher Ansatz zur Evaluation der Ausgangsbedingungen und Prognose, könnte die Entwicklung eines Prädiktionsmodells sein, welches jeweils alle persönlichen Daten und Merkmale wie Risikofaktoren berücksichtigt (104).

4.3. Der Embryonentransfer und seine deutsche Besonderheit

4.3.1. Ergebnis

In Kiel wurden in den ersten 25 Betriebsjahren seit 1981 11480 transferierte Embryos gezählt. Bei 5619 durchgeführten Embryotransfers (ET) entspricht dies einem Mittelwert von 2,04 Embryos pro ET. Die Zahl der transferierten Embryonen stieg bis 1999 und nahm im Anschluss rasch ab. Embryonentransfers werden immer häufiger mit weniger Embryos vorgenommen. 1986 wurden einmalig 8 Embryos auf einmal verwendet. Die Rate mehr als 4 transferierter Embryonen pro Zyklus lag zugleich bei über 50 %. Anfang dieses Jahrtausends wurden zumeist 3 Embryos pro ET übertragen, in der Folgezeit wurden mehrheitlich 2 übertragen. In den letzten Jahren lag der Anteil von 2 Embryonen/Transfer bei 60 % aller Behandlungszyklen. Das Kieler Kinderwunschzentrum blieb stetig um 0,5 unter dem Schnitt der Registerzentren. Kiel transferierte in der ausgewiesenen Zeitspanne durchschnittlich 1,9 Embryos. Das DIR (Gesamtschnitt: 2,3) wie auch die ESHRE (2,4) weisen einen höheren Schnitt auf. In den USA wurden z. B. 2000 im Schnitt 3,1 Embryonen, also ein Embryo mehr als in Kiel pro Sitzung in den Uterus der Empfängerin übertragen. In den letzten Jahren lag die Quote in Kiel stetig zwischen 1,7 – 1,9 transferierten Embryos. Steigt die Zahl transferierter Embryonen erhöht sich der Geminianteil an den Geburten.

4.3.2. Literatur

Erklärungen für die beschriebenen Entwicklungen finden sich in den Deutschen Gesetzestexten. Das Deutsche Embryonenschutzgesetz, welches zum 1. Januar 1991 in Kraft trat, regelt neben den Praktiken, Voraussetzungen und Zulässigkeiten in der Reproduktionsmedizin auch den Umgang mit Stammzellen in der wissenschaftlichen Forschung, den Arztvorbehalt und die kontrovers diskutierte Begriffsbestimmung. Absatz 1

Nr. 3 begrenzt die maximal zulässige Zahl der pro ET übertragbaren Embryos auf 3. Somit durften ab 1991 keiner reproduktionsmedizinisch behandelten Frau mehr als 3 Embryonen pro Transferzyklus übertragen werden. Das Gesetz und seine Umstände unterliegen fortwährend kritischen Auseinandersetzungen (105). Dass die Gesetze angesichts der schnellen Entwicklung der Reproduktionsmedizin immer wieder kritisch evaluiert werden müssen ist gängiger Konsens (55). Im internationalen Vergleich ergeben sich aufgrund der Gesetze Standortnachteile, zudem erschweren indirekte Folgeerscheinungen die Medizinische Entwicklung (106). In der Türkei wurde 2010 ein Gesetz zur altersbezogenen Begrenzung des Embryotransfers auf nur einen (<35 Jahre) oder 2 Embryos (>35 Jahre) eingeführt. Ein Vergleich der Schwangerschaftsraten vor und nach Inkrafttreten offenbarte ähnliche Resultate (107).

In der Fachliteratur beschrieben werden die Effekte der Zahl der transferierten Embryos auch ganz unabhängig. Jain et al. erklären 2004 im NEJM die Gefahren von Mehrlingsschwangerschaften, welche sich nach Transfer vieler Embryonen einstellen können und sieht erhöhten Qualitätsanpassungsbedarf im Bereich des Embryonentransfers, um entsprechende Ergebnisse mit weniger Embryonen zu erreichen (83). Bestenfalls wird nur ein Embryo transferiert (84). Dass die Übernahme von Leistungen durch Versicherungen Einfluss auf die Entscheidung von Paaren zur Reproduktionsmedizin nimmt, dürfte erwartet werden und wurde in den USA untersuchend belegt (108).

4.3.3. Schlussfolgerung

Die Absehbarkeit der Einführung des Embryonenschutzgesetzes bedingte einen stetigen Einbruch der Behandlungszahlen schon vor 1991. Diese fundamentale Änderung beeinflusste vor allem die Zahl der pro Transfer in den Uterus eingesetzten Embryos, weniger die der Follikelpunktionen an sich. Die Folgen sind numerisch deutlich und erhöhen den Unterschied zu den USA. Die Arbeit in Kiel erscheint somit auf den ersten Blick ungleichwertig, doch müssen zur Beurteilung der Behandlungserfolge diese zentralen Unterschiede berücksichtigt werden. Somit mussten die Kieler Bedingungen aufgrund der genannten Umstände optimiert werden, um trotz erschwelter Rahmenbedingungen weiter erfolgreich sein zu können. Im Vergleich zur übrigen internationalen Entwicklung divergierten die Zahlen in Deutschland und Kiel in den ersten Jahren, näherten sich später wieder an. Die Schwangerschaftsraten sind zwar niedriger, aber hierzulande ist das Risiko der Mehrlingsschwangerschaften geringer. Die Literatur sieht den Bedarf an punktueller Qualitätsverbesserung anstatt die Resultate bzw. Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten mittels Quantität zu erreichen. Dies entspricht

aufgrund der beschriebenen Auflagen ohnehin dem Vorgehen in Kiel und der anderen Deutschen Zentren. Trotzdem erschwert das Embryonenschutzgesetz die Handlungsfähigkeit und sollte, wie andere gesetzliche Maßnahmen Versicherungsleistungen betreffend, regelmäßig auf seine Praktikabilität evaluiert werden.

4.4. Die pharmakologische Entwicklung in der Reproduktionsmedizin

4.4.1. Ergebnis

Das rekombinant generierte FSH wurde im Untersuchungszeitraum bis zuletzt das bestimmende Produkt. Es ist dem humanen menopausalen Gonadotropin (HMG) bezüglich Wirkung äquivalent. Dennoch wird auch das herkömmliche, klassische HMG weiterhin konstant verwendet. Gonadotropinprodukte der Firmen Serono (GonalF®, Follitropin Alfa) sowie Organon (Puregon®, Follitropin Beta) werden in Kiel verwendet. Die zweite Säule der pharmakologischen Induktions- und Stimulationstherapie bildet die Gruppe der GnRH-Analoga und GnRH-Rezeptor-Antagonisten. Seit 1988 ergänzen sie die Behandlung und verhindern die vorzeitige Ovulation, was weniger Zyklusabbrüche bedingt. Zu Beginn wurde das Decapeptyl® s.c. (Triptorelin, Ferring) Kurzprotokoll verwendet, seit 1995 wird vornehmlich das Synarela® (Nafarelin) Langzeitprotokoll von Pfizer eingesetzt, welches kurzzeitig (2001-2003) durch das Enantone® (Leuprorelin, Takeda) ersetzt wurde.

Das zuletzt zumeist angewendete Stimulationsprotokoll in Kiel war die Kombination von rekombinatem FSH (Puregon®, Organon oder Gonal F®, Serono) mit dem Agonisten Nafarelin (Synarela®, Pfizer).

4.4.2. Literatur

Die Daten zu Sicherheit und Effektivität liefern die Zulassungsstudien der erwähnten Medikamente. Die Mehrheit randomisierter Studien wies die Überlegenheit von ovariellen Stimulationsprotokollen, welche GnRH-Analoga neben den Gonadotropinen verwendeten, durch bessere Schwangerschaftsraten nach. GnRH-Antagonisten führen zu kürzeren Stimulationszeiten (109). Wichtig für Patientenkomfort und Praktikabilität im Kieler Kinderwunschzentrum waren auch die Applikationsformen. Out und Albuquerque wiesen in prospektiven Studien nach, dass es weder einen Unterschied zwischen intramuskulärer und subkutaner Injektionsform gibt, noch zwischen täglicher oder Depotgabe (86, 87). Liegt eine vorgängige Stimulation vor, können weitere Versuche in ihrer Intensität anhand des aus der Vorbehandlung bekannten Ansprechens koordiniert werden (110). Nebenwirkungen und

Effektivität zeigen keinen signifikanten Unterschied, so dass die für die Patientin individuell angemessenste Applikationsart gewählt werden kann, auch mit Bezug auf mögliche Kosten (111). Therapieansätze erstrecken sich u.a. auch auf Plasmatherapien wie von Bos-Mikich et al. beschrieben (112). Daten zur Verwendung der einzelnen Medikamente in einzelnen Zentren oder Ländern liegen für den untersuchten Zeitraum nicht vor. Auch gibt es in der Literatur keine Hinweise zu pharmakologischen Gewohnheiten in einzelnen Ländern und somit keine Vergleichsdaten.

4.4.3. Schlussfolgerung

Es existieren verschiedene medikamentöse Applikationskonzepte bei einer Reihe bewährter gleichwertiger Produkte (113). Die Auswahl erfolgt möglichst personalisiert, nach Erfahrung und Verfügbarkeit. Die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Stimulation ist mit den beschriebenen Präparaten hoch. Trotzdem in Deutschland zwar nicht mehr als 3 Embryonen in einem Behandlungszyklus transferiert werden dürfen, lohnt sich eine bezüglich brauchbarer Follikel ertragsreiche Stimulation weiterhin. Mithilfe der Kryokonservierung können überzählige Follikel langfristig aufbewahrt und später ohne erneute Stimulation der Patientin für einen möglichen weiteren Versuch verwendet werden. Studien haben Stimulationsprotokolle verglichen, die untereinander nicht unterlegen bzw. gleichwertig hinsichtlich Effektivität und unerwünschter Nebenwirkungen sind. Auch die Darreichungsformen entsprechen sich. In Kiel wurden zumeist die gleichen Produkte verwendet. Insgesamt hat die Evolution der Medikamente ganz wesentlich zur Verbesserung der Erfolge in der Reproduktionsmedizin insgesamt beigetragen. Welche Medikamente andere Zentren oder Länder benutzen lässt sich in der Literatur nicht finden. Einen möglichen neuen Ansatz bietet die milde ovarielle Stimulation, welche in der Beobachtungszeit noch keine Anwendung fand. Weniger Nebenwirkungen bei geringeren Kosten können eine Folge sein (114).

4.5. SS/ET, qualitative und quantitative Bewertung

4.5.1. Ergebnis

Von 1982, dem Jahr der ersten Schwangerschaft nach assistierter Reproduktion bzw. Embryonentransfer im Kinderwunschzentrum Kiel, bis zum Ende dieser Auswertung mit dem Jahr 2007, wurde eine Steigerung der Schwangerschaftsrate pro Embryonentransfer (SS/ET) von 523% ermittelt. Von initial 4,7% auf zuletzt 29%. Anfänglich steht eine rasante

Steigerung, welche 1987 mit 28% ein erstes Maximum erreicht. Zu genau jener Zeit wurden durchschnittlich auch am meisten Embryonen (7-8) pro Embryonentransfer (ET) transferiert. Nach einem geringen Abfall wurde ab Ende der 1990iger Jahre das bis heute anhaltende Niveau verzeichnet. Zuletzt erreichte Kiel eine Rate von bis zu 30%. Die SS/ET stieg, trotzdem die Embryonen pro Transfer sanken. Die beste Quote gab es mit 33% 2005. Die größte Steigerung fand mit 226% zwischen 1983 und 1984 statt.

4.5.2. Literatur

Den Daten des DIR von 1996-2006 werden die Kieler Zahlen in diversen Kategorien gegenüber gestellt. Insbesondere die durchschnittliche jährliche SS/ET aller angeschlossenen Deutschen Zentren. Schieve befasste sich 2004 im Human Reproduction mit dem besten Erfolgsmesswert in der assistierten Fertilisationsbehandlung (115). Für ihn wird nicht klar genug zwischen mit weniger Mortalität sowie Morbidität behafteten Einlingsgeburten sowie den oft komplizierteren Mehrlingsschwangerschaften unterschieden. Wird beispielsweise nur ein Embryo transferiert werden Mehrlinge zwar ausgeschlossen, die Erfolgsquote sinkt jedoch im Vergleich zum doppelten ET (116). Je komplizierter der ET desto schwieriger der weitere Verlauf (117). Der schleswig-holsteinische Kollege Schröder AK erfasste in Lübeck den Verlauf, die Ergebnisse sowie Aussteigeraten bei 2130 Frauen (118). Er schlug vor, die “drop-out“-Rate als Qualitätsmerkmal eines Zentrums zu beachten. Schon 1993 verzeichneten Wilcox et al. einen Bedarf, die individuellen Hintergründe der behandelten Frauen in einem Zentrum bei der Qualitätsbewertung zu erfassen (20). Alkoholkonsum während der Fertilitätsbehandlung beeinflusst z. B. die Qualität der erzeugten Embryos (119). Die Klinikwahl durch Paare sollte nur unter Vorbehalt von den vordergründigen SS/ET-Erfolgsraten abhängig gemacht werden (71). Mehr evidenzbasierte Erkenntnisse und Vorgaben zu neuen Verfahren wie dem wiederholten Transfer nur eines Embryos zur Vermeidung von Mehrlings-Schwangerschaften sind notwendig (120). Die kumulativen Schwangerschafts- oder Lebendgeburtsraten können bessere Hinweise zu Therapieerfolgen geben. Die Kohorten-Analyse in Deutschland behandelter Frauen von 1998-2007, zeigte zudem trotz der gesetzlichen Einschränkungen Erfolgsraten auf international vergleichbarem Niveau (121). Erkenntnisse und Empfehlungen zur Optimierung des ET bzw. Zahl der transferierten Embryos auch ohne gesetzliche Beschränkungen finden Eingang in nationale Register, wie zum Beispiel Kanada (122). Die wichtigsten Kriterien für Paare, nach welchen sie ihr Behandlungszentrum aussuchen sind die Erfolgsquote und der Service (123). Das

Internet könnte den hohen Kommunikationsbedarf in Behandlung befindlicher Paare bedienen und das Serviceangebot verbessern (124).

4.5.3. Schlussfolgerung

Mit Ausnahme weniger Jahre wurden im nationalen Vergleich in Kiel überdurchschnittliche Schwangerschaftsraten pro Embryonentransfer gemeldet. Als klinische Schwangerschaft gilt dabei die WHO/ICMART-Definition, die einen sonographisch oder histologisch gesicherten Gestationssack voraussetzt und somit auch Extrauterin-Schwangerschaften einschließt. Mehrere Gestationssäcke bei einer Patientin zählen als eine Schwangerschaft. Die Messung der Schwangerschaftsrate/Embryonentransfer erscheint nahe liegend, muss jedoch differenziert sowie kritisch besonders als Vergleichsmerkmal hinterfragt werden. Dennoch stellt sie für behandlungswillige Paare ein wichtiges Kriterium dar. Als möglicherweise bessere Indikatoren für den Therapieerfolg könnten sich zukünftig die kumulativen Schwangerschafts- und Lebendgeburtsraten erweisen. Weder in den Zentren noch Registern werden bislang Anstrengungen zu einer Anpassung unternommen. Für die Fachgesellschaften stellen sich dabei Fragen: Müssen Zentren, welche prinzipiell weniger Embryos pro Zyklus transferieren, nicht gesondert ausgewiesen bzw. verglichen werden, da sie in Vergleichen möglicherweise schlechtere Quoten erzielen? Ist es notwendig, die Quote von Anomalien zu offenbaren, um den Betroffenen eine transparentere Statistik anzubieten? Gesamthaft wurden bis jetzt keine Unterschiede zwischen Kindern natürlicher oder assistierter Zeugung verzeichnet (125). Überdies bedeutet die Qualität der Betreuung ein wichtiges Entscheidungsmerkmal behandlungswilliger Paare und sollte nicht vernachlässigt werden. Das Internet kann diesbezüglich zukünftig hilfreich sein.

4.6. Die Schwangerschaftsraten des Kinderwunschzentrums Kiel im nationalen und internationalen Vergleich

4.6.1. Ergebnis

Im Vergleichszeitraum 1996-2005 erreichte Kiel eine Schwangerschaftsrate von ca. 30%, Gesamtschnitt Kiel 26,3%, Bundesschnitt 25,8. Durchschnittlich erzielte Kiel um 0,56% bessere Werte als der Bundesschnitt, bei weniger transferierten Embryos. Europa und die USA erreichen bessere Werte, brauchen aber mehr Embryonen. In Amerika wurde ab dem Jahr 2001 eine Schwangerschaftsrate von über 40% erreicht. Die strengen Standards in

Deutschland mit anonymer Datenerfassung zur objektiven Vergleichbarkeit finden sich nur in wenigen Ländern, insbesondere nicht in den USA. Dort finden Zwangskontrollen vor Ort statt. Wesentliche Faktoren für die quantitative sowie qualitative Entwicklung sind die deutschen Gesetzesänderungen 1991 und 2004, die Modifikation der Medikamente sowie die Einführung von ICSI mit neuen technischen Hilfsmitteln. Die Frauen waren in Kiel älter und schwerer. Die Erfolgsquote lag, bei im Vergleich zu Deutschland schwierigeren Fällen sowie mit komplizierteren Rahmenbedingungen gegenüber dem Rest der Welt, über dem Durchschnitt.

4.6.2. Literatur

Mit der wichtigen Frage, wie gut die Aussagen der Zentren und der Register untereinander sind, setzte sich Gleicher 2006 auseinander (24). Er verwies darauf, lediglich Einzelschritte des ganzen assistierten Fortpflanzungsprozesses analysieren zu können. Um zumindest intraeuropäisch dieses Problem zu reduzieren, beschrieb Germond die Bemühungen von Fachvertretern aus 24 europäischen Ländern, die wesentlichen Kriterien der Registerauswertung zu definieren (19). Gedanken zu dieser Problematik sowie eine Einordnung des deutschen Systems, nimmt Kupka in diversen Arbeiten vor. In einer Veröffentlichung 2009 im Gynäkologen würdigt er das deutsche System als eines der weltbesten, wenn auch Schwachstellen verbleiben, die jedoch die ungeklärte Deutsche Gesetzgebung betreffen und weniger die Registerqualität (126). Adamson erklärt die amerikanischen Regularien (127). Zwar existiert in den USA keine objektive Registererhebung, die Fachgesellschaft veröffentlicht jedoch alle paar Jahre Minimalstandarte für reproduktionsmedizinische Einrichtungen (128). In seiner Untersuchung über das Wirken der britischen staatlichen Behörde HEFA (Human Fertilisation and Embryology Authority), welche nach Erlassung des Human Fertilisation and Embryology Act of the United Kingdom 1990 eingesetzt wurde, beschreibt Pat Doyle das britische Kontrollsystem (129). Simoes et al. untersuchten die Wirkung von Registern auf das Gesundheitswesen insgesamt (130).

4.6.3. Schlussfolgerung:

Im nationalen und internationalen Vergleich schneidet das Kinderwunschzentrum Kiel sehr gut ab. Aktuelle Daten in der Reproduktionsmedizin bieten wenige Erkenntnisse zu den Problemen der schlechten Vergleichbarkeit und divergierenden Qualitätsstandards. Die Unterschiede sind erheblich. Das DIR erhebt Daten prospektiv und anonym. Zudem unterliegen die teilnehmenden Zentren ethischen Kodizes, wie dem Verzicht auf Werbung.

Diese Bedingungen schaffen Transparenz und Objektivität um Manipulationen zu vermeiden. In den USA hingegen erschwert neben Freiwilligkeit der Teilnahme, Retrospektivität, sporadischen Kontrollen sowie die Veröffentlichung der Zentrumsresultate, einen tragfähigen Vergleich. Es gibt Empfehlungen zu Zulassungsstandards. Manipulationen oder die Veröffentlichung tendenziöser Daten sind so möglich. Zahlen, welche offensiv zur Erhöhung von Marktanteilen beworben werden, können durch Ablehnung bestimmter schwieriger Patientenpopulationen beeinflusst sein, um höhere Gewinne zu erzielen. Solche Zahlenspiele, welche den eigenen Interessen dienen, sind in Deutschland und in Großbritannien, wo der Gesetzgeber die Zentren direkt in die Pflicht nimmt, nicht möglich. Auf dieser strengen, zentral koordinierten Kontrollbasis, im Gegensatz zur deutschen freiwilligen, lassen sich Daten noch besser abgleichen und sogenannte schwarze Schafe isolieren. Zudem können die Erkenntnisse in Studien verwendet werden, welche zur Prozessoptimierung beitragen können. Verzerrungen wie in Amerika werden vermieden. Zusammenfassend ergibt sich somit ein Bild lediglich suboptimaler, einheitlicher Qualitätsstandards. Eine Vereinheitlichung der Datendarstellung zur Sicherstellung internationaler Standards und patientenorientierter Qualitätsvergleiche ist notwendig.

5. Zusammenfassung

5.1. Einleitung und Fragestellung

In einem dynamischem Umfeld medizinischer Quantensprünge, Anwendungen zuvor als unvorstellbar geltender Techniken, sozio-ökonomischer Spannungen, ethischer Gratwanderungen und kultureller Revolutionen, erscheint die assistierte Reproduktionsmedizin als ideale, weil streitbare, Projektionsfläche aller Strömungen, Perspektiven und Ansprüche. Dazu wird sie ständigen Einschränkungen und Auflagen unterworfen, um dennoch dem instinktiven, menschlichem Wunsch nach Fortpflanzung als Instrument dienlich zu sein und körperliche Unzulänglichkeiten zu überwinden. In diesem speziellen medizinisch-technischen Umfeld arbeitet das Kinderwunschzentrum Kiel seit den ersten Stunden, um ungewollt kinderlosen Paaren im nordwestlichen Teil Schleswig-Holsteins eine Perspektive zu bieten.

Mit dieser Arbeit wird der Anspruch verbunden, eine wissenschaftlich-nüchterne Leistungsschau zu erstellen. Zum einen werden somit erstmals für ein Zentrum extern validierte Daten über einen Zeitraum von mehr als 20 Jahren veröffentlicht, um die quantitative und qualitative Entwicklungsfrage zu beantworten. Ähnliche Erhebungen, zumeist in Form von Reviews beziehen sich auf Länder oder den gesamten Bereich der Reproduktionsmedizin.

Der Zeitraum der ersten 25 Jahre wurde gewählt, da in diesem die größten Entwicklungen verzeichnet werden. Die Latenz zwischen dem letzten Jahr der untersuchten Daten mit der Veröffentlichung dieser Arbeit ergibt sich aus der verzögerten Veröffentlichung der Registerdaten. Es wird nach bedeutsamen Einflüssen und den wesentlichen Meilensteinen in der Geschichte des Kinderwunschzentrum Kiel, um die lang- sowie kurzfristigen Ausschläge dessen Entwicklungskurve zu klären, gefragt.

Der zweite Schwerpunkt bezieht sich auf die nationale und globale Einordnung der Kieler Daten. Dies dient der Leistungsbewertung im inter-/nationalen Vergleich, die Rückschlüsse auf die Kieler Prozessqualität erlaubt, erfasst aber auch gleichzeitig die Unterschiede zwischen Ländern, Registern und Zentren. So gelangt man zur Frage der Auswirkungen der sozio-ökonomischen Unterschiede für die Arbeitsbewertung und Qualitätsstandards zwischen

Ländern und Registern. Eine Erklärung ist wichtig, um einen objektiven Vergleich zu erstellen, welcher belastbar ist und anerkannt werden kann.

5.2. Methoden

Das methodische Vorgehen ist durch die Auswertung verschiedener Datenquellen bestimmt. Bis zur standardisierten digitalen Datenerfassung Mitte der 1990iger Jahre, wurden die Daten in Kiel schriftlich in Behandlungsprotokollen erfasst. Es wurden Tabellen erstellt, die den Auswertungen der vom Deutschen IVF-Register verwendeten RecDate-Software entsprechen. In diese Software werden alle Behandlungsinformationen der Deutschen Zentren eingebracht. Für die Zahlen ab 1996 fanden direkt die jährlichen Zusammenfassungen aus dieser Software Auswertung, welche uns vom DIR zugestellt wurden. Anhand statistischer Berechnungen wurden Grafiken gefertigt. Die Vergleichsdaten wurden den jährlichen Veröffentlichungen des Deutschen IVF-Registers, der ESHRE, der amerikanischen CDC sowie dem ICMART-Komitee entnommen. Zur Gegenüberstellung und kritischen Auseinandersetzung mit der Qualitätsdefinition wurde die verfügbare Literatur ausgewertet.

5.3. Ergebnisse

In den ersten 25 Jahren seit 1981 wurden in Kiel 5822 Follikelpunktionen durchgeführt, im Schnitt 222/Jahr. Die größten Veränderungen gab es 1993/94 (+87%) sowie 2003/04 (-37%). Zuvor wurden jeweils Gesetzesänderungen, welche zuerst die Zahl der Embryonen für einen Transfer beschränkten und dann die Krankenkassenleistungen limitierten, vorgenommen.

Weitere Meilensteine waren neue medikamentöse Therapien und technische Apparaturen sowie wachsende Kenntnisse über die Ätiologie der Infertilität. Durchschnittlich wurden 6 Follikel/Punktion gewonnen, maximal 2006 (8), minimal 1981 (2). 2002 gab es erstmals mehr ICSI (56%) als IVF-Behandlungen. Im Schnitt konnten in Kiel 50% der Oozyten nach FP befruchtet werden. Der Gesamterschnitt der Frauen lag bei 33 Jahren (1981 30 Jahre, 2006 35, +15%). In Kiel wurden im Schnitt 2,0 Embryonen pro Zyklus transferiert, in den USA 3,1, weltweit 2,5. Eine drastische Änderung der im Schnitt pro ET transferierten Embryos ergab sich in Kiel und Deutschland 1991.

Zuletzt erreichte Kiel eine Schwangerschaftsrate von ca. 30% bei einer Steigerungsrate von 10 % in den letzten 10 Jahren, als Gesamtschnitt wurden 26,3% ermittelt. Durchschnittlich erzielte Kiel um 0,56% bessere Werte als der Bundesschnitt, bei weniger transferierten Embryos. Europa und die USA erreichen bessere Werte, brauchen aber mehr Embryonen. Die strengen Standards in Deutschland mit anonymer Datenerfassung zur objektiven Vergleichbarkeit finden sich nur in wenigen Ländern, insbesondere nicht in den USA.

5.4. Diskussion und Schlussfolgerung

Wesentliche Faktoren für die quantitative und qualitative Entwicklung sind die deutschen Gesetzesänderungen 1991 und 2004, die Modifikation der Medikamente und die Einführung von ICSI mit neuen technischen Hilfsmitteln. Die Frauen waren in Kiel älter und schwerer. Die Erfolgsquote lag, bei im Vergleich zu Deutschland schwierigeren Fällen sowie mit komplizierteren Rahmenbedingungen gegenüber dem Rest der Welt, über dem Durchschnitt.

Dass die USA gesetzlich ungebremst wesentlich mehr Embryonen pro Transfer einsetzt, bedingt eine mit einer erhöhten Mehrlingsschwangerschaftsrate erkaufte Erfolgsquote. Unter dem Einfluss weiterer Kategorien wie Alter, Morbidität, Zahl gewonnener Follikel pro Zyklus oder insbesondere Embryonen pro Transfer, ergibt sich vor allem nach internationaler Einordnung ein noch positiveres Bild der Kieler Arbeit.

Es wurden die fundamentalen Unterschiede, insbesondere zwischen Groß-Britannien und den USA, herausgestellt, um das deutsche IVF-Register sowie die europäische Vertretung ESHRE zwischen diese Gegensätze nach Durchsicht der verfügbaren Literatur über Datenerfassung, Zertifizierung, staatlicher Regulierung sowie Registeraufbau und -standards einzuordnen.

Staatliche Regulierung und strenge selbst auferlegte Kontrolle gewährleisten ein qualitativ hochstehendes Produkt ohne Manipulationen wie in manchen Ländern. Von diesen Erkenntnissen abgeleitet, darf die Arbeit des Kieler Zentrums in einem qualitativ sehr niveauvollen deutschen Umfeld als erfolgreich erachtet werden. Aber auch die Defizite der uneinheitlichen Qualitätskontrollen, fehlenden Normierungen, Gesetzeslücken sowie fehlenden internationalen Koordination wurden herausgestellt. Eine möglichst vielfältige

Anwendung einer gemeinsamen sowie genauen Qualitätsdefinition verbleibt als Herausforderung aller an der assistierten Reproduktionsmedizin Beteiligten.

Literaturverzeichnis

1. Adamson GD, de Mouzon J, Lancaster P, Nygren KG, Sullivan E, Zegers-Hochschild F. World collaborative report on in vitro fertilization, 2000. *Fertil Steril*. 2006;85(6):1586-622.
2. Nelson SM, Fleming RF. The preconceptional contraception paradigm: obesity and infertility. *Human reproduction*. 2007;22(4):912-5.
3. Hagemann T, Haidl G. Der Einfluss von Nikotin, Alkohol und Medikamenten/Drogen auf die männliche Fertilität *Reproduktionsmedizin*. 2002;18(1):3-6.
4. Aitken RJ. Not every sperm is sacred; a perspective on male infertility. *Molecular human reproduction*. 2018.
5. Gudeloglu A, Brahmabhatt JV, Parekatil SJ. Medical management of male infertility in the absence of a specific etiology. *Semin Reprod Med*. 2014;32(4):313-8.
6. Pan MM, Hockenberry MS, Kirby EW, Lipshultz LI. Male Infertility Diagnosis and Treatment in the Era of In Vitro Fertilization and Intracytoplasmic Sperm Injection. *Med Clin North Am*. 2018;102(2):337-47.
7. Baghianimoghadam MH, Aminian AH, Baghianimoghadam B, Ghasemi N, Abdoli AM, Seighal Ardakani N, et al. Mental health status of infertile couples based on treatment outcome. *Iranian journal of reproductive medicine*. 2013;11(6):503-10.
8. Kamel RM. Assisted reproductive technology after the birth of louise brown. *Journal of reproduction & infertility*. 2013;14(3):96-109.
9. O'Brien Y, Wingfield MB. Reproductive ageing-turning back the clock? *Irish journal of medical science*. 2018.
10. Faddy MJ, Gosden MD, Gosden RG. A demographic projection of the contribution of assisted reproductive technologies to world population growth. *Reprod Biomed Online*. 2018.
11. Wang J, Sauer MV. In vitro fertilization (IVF): a review of 3 decades of clinical innovation and technological advancement. *Therapeutics and clinical risk management*. 2006;2(4):355-64.
12. Hammerstein J. Reproductive medicine--a field of contradictory legislation in Germany. *Forensic Sci Int*. 1994;69(3):315-8.
13. Kupker W, Huber G, Ludwig M, Diedrich K. Preimplantation genetic diagnosis in Germany - ethical responsibility and law. *Reprod Biomed Online*. 2001;2(2):84-7.
14. Dempsey M, King R, Nagy A. A pot of gold at the end of the rainbow? A spectrum of attitudes to assisted reproductive technologies in Ireland. *Journal of reproductive and infant psychology*. 2018;36(1):59-66.
15. Wiesing U. In vitro fertilization: regulations in Germany. *Camb Q Healthc Ethics*. 1993;2(3):321-6.
16. Bozzaro C. Is egg freezing a good response to socioeconomic and cultural factors that lead women to postpone motherhood? *Reprod Biomed Online*. 2018.
17. Alkorta Idiakez I. [Regulation of reproductive medicine in North America or the Wild West of Medicine (Part II)]. *Rev Derecho Genoma Hum*. 2003(19):41-89.
18. Lancaster PA. Registers of in-vitro fertilization and assisted conception. *Human reproduction*. 1996;11 Suppl 4:89-104; discussion 5-9.
19. Germond M, Urner F, Chanson A, Primi MP, Wirthner D, Senn A. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction?: The cumulated singleton/twin delivery rates per oocyte pick-up: the CUSIDERA and CUTWIDERA. *Human reproduction*. 2004;19(11):2442-4.
20. Wilcox LS, Peterson HB, Haseltine FP, Martin MC. Defining and interpreting pregnancy success rates for in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 1993;60(1):18-25.
21. Zegers-Hochschild F, Nygren KG, Adamson GD, de Mouzon J, Lancaster P, Mansour R, et al. The ICMART glossary on ART terminology. *Human reproduction*. 2006;21(8):1968-70.

22. Duka WE, DeCherney AH. From the Beginning: A History of the American Fertility Society 1944-1994. The American Fertility Society. 1994.
23. Andersen AN, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2001. Results generated from European registers by ESHRE. *Human reproduction*. 2005;20(5):1158-76.
24. Gleicher N, Weghofer A, Barad D. A formal comparison of the practice of assisted reproductive technologies between Europe and the USA. *Human reproduction*. 2006;21(8):1945-50.
25. Kupka MS, Dorn C, Richter O, Felberbaum R, van der Ven H. Impact of reproductive history on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome: evidence from the German IVF Registry. *Fertility and sterility*. 2003;80(3):508-16.
26. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978;2(8085):366.
27. Clarke GN. A.R.T. and history, 1678-1978. *Human reproduction*. 2006;21(7):1645-50.
28. Thaele M, Bühler K. Reproduktionsmedizin in Deutschland — ein neues Berufsbild. Das Deutsche IVF-Register 1996–2006, . 2007:33-7.
29. Fauser BC, Edwards RG. The early days of IVF. *Hum Reprod Update*. 2005;11(5):437-8.
30. Bavister BD. Early history of in vitro fertilization. *Reproduction*. 2002;124(2):181-96.
31. Lunenfeld B, Lunenfeld E. Reproductive endocrinology: quo vadis? Scientific, social, ethical and economic challenges. *Gynecol Endocrinol*. 1998;12(6):371-9.
32. Edwards RG. The history of assisted human conception with especial reference to endocrinology. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1996;104(3):183-204.
33. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet*. 1976;1(7965):880-2.
34. Zeilmaker GH, Alberda AT, van Gent I, Rijkman CM, Drogendijk AC. Two pregnancies following transfer of intact frozen-thawed embryos. *Fertility and sterility*. 1984;42(2):293-6.
35. Asch RH, Ellsworth LR, Balmaceda JP, Wong PC. Birth following gamete intrafallopian transfer. *Lancet*. 1985;2(8447):163.
36. Beyer K, Dye L, Bengel J, Strauß B. Bewältigung des unerfüllten Kinderwunsches. Ein psychotherapie-relevantes Problem? *Psychotherapeut*. 2004;49:331-40.
37. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. 1992;340(8810):17-8.
38. Palermo GD, Kocent J, Monahan D, Neri QV, Rosenwaks Z. Treatment of male infertility. *Methods in molecular biology*. 2014;1154:385-405.
39. Nouri K, Ott J, Stoegbauer L, Pietrowski D, Frantal S, Walch K. Obstetric and perinatal outcomes in IVF versus ICSI-conceived pregnancies at a tertiary care center--a pilot study. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2013;11:84.
40. Kim HJ, Yoon HJ, Jang JM, Oh HS, Lee YJ, Lee WD, et al. Comparison between intracytoplasmic sperm injection and intracytoplasmic morphologically selected sperm injection in oligo-astheno-teratozoospermia patients. *Clinical and experimental reproductive medicine*. 2014;41(1):9-14.
41. Schmutzler AG, Acar-Perk B, Weimer J, Salmassi A, Sievers K, Tobler M, et al. Sham-controlled implantation after preimplantation genetic screening by polar body biopsy and FISH. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2014;289(2):439-44.
42. Gunther V, Alkatout I, Fuhs C, Salmassi A, Mettler L, Hedderich J, et al. The Role of Interleukin-18 in Serum and Follicular Fluid during In Vitro Fertilization and Intracytoplasmic Sperm Injection. *BioMed research international*. 2016;2016:6379850.

43. Zhao J, Huang X, Xu B, Yan Y, Zhang Q, Li Y. Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2018;16(1):13.
44. Silber SJ, Van Steirteghem AC, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Devroey P. High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Human reproduction*. 1995;10(1):148-52.
45. Schmutzler AG, Glander M, Acar B, Chanysheva O, Buck S, Martinez Portillo FJ, et al. Three singleton deliveries with healthy children from one couple after cryo-tESE and ICSI. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 2007;34(2):106-8.
46. Hamberger L, Janson PO. Global importance of infertility and its treatment: role of fertility technologies. *Int J Gynaecol Obstet*. 1997;58(1):149-58.
47. Feichtinger W, Kemeter P. Transvaginal sector scan sonography for needle guided transvaginal follicle aspiration and other applications in gynecologic routine and research. *Fertility and sterility*. 1986;45(5):722-5.
48. Gonen Y, Blanker J, Casper RF. Transvaginal ultrasonically guided follicular aspiration: a comparative study with laparoscopically guided follicular aspiration. *J Clin Ultrasound*. 1990;18(4):257-61.
49. Tomlinson MJ, Naeem A. Computer-aided sperm analysis (CASA) in the medical laboratory: CASA in diagnostic andrology and assisted conception. *Reprod Fertil Dev*. 2018.
50. Martin JR, Mahutte NG, Arici A, Sakkas D. Impact of duration and dose of gonadotrophins on IVF outcomes. *Reprod Biomed Online*. 2006;13(5):645-50.
51. Huirne JA, Lambalk CB, van Loenen AC, Schats R, Hompes PG, Fauser BC, et al. Contemporary pharmacological manipulation in assisted reproduction. *Drugs*. 2004;64(3):297-322.
52. Child T, Leonard SA, Evans JS, Lass A. Systematic review of the clinical efficacy of vaginal progesterone for luteal phase support in assisted reproductive technology cycles. *Reprod Biomed Online*. 2018.
53. Delbaere A, Devreker F, Hannes M, Koenig I, Holoye A, Englert Y. [Evolution of ovarian stimulation in in vitro fertilization]. *Rev Med Brux*. 1999;20(5):A446-52.
54. DIR Jahrbuch 2005,. DIR Bundesgeschäftsstelle bei der Ärztekammer Schleswig Holstein, Bad Segeberg. 2005.
55. Schreiber HL. The legal situation regarding assisted reproduction in Germany. *Reprod Biomed Online*. 2003;6(1):8-12.
56. Pak SJ, Warlich J, van Rooij TN. [RecDate - an IT-solution for the documentation and quality management of reproductive medicine]. *Zentralbl Gynakol*. 2001;123(8):482-6.
57. Kupka MS. Informationstechnologie in der Reproduktionsmedizin. *Gynäkologe*. 2010;43:420-3.
58. Joris H, Nagy Z, Van de Velde H, De Vos A, Van Steirteghem A. Intracytoplasmic sperm injection: laboratory set-up and injection procedure. *Human reproduction*. 1998;13 Suppl 1:76-86.
59. Silber SJ, Ord T, Balmaceda J, Patrizio P, Asch RH. Congenital absence of the vas deferens. The fertilizing capacity of human epididymal sperm. *N Engl J Med*. 1990;323(26):1788-92.
60. Devroey P, Liu J, Nagy Z, Tournaye H, Silber SJ, Van Steirteghem AC. Normal fertilization of human oocytes after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and sterility*. 1994;62(3):639-41.
61. Tournaye H, Devroey P, Liu J, Nagy Z, Lissens W, Van Steirteghem A. Microsurgical epididymal sperm aspiration and intracytoplasmic sperm injection: a new effective approach to infertility as a result of congenital bilateral absence of the vas deferens. *Fertility and sterility*. 1994;61(6):1045-51.

62. Tournaye H, Liu J, Nagy Z, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P. The use of testicular sperm for intracytoplasmic sperm injection in patients with necrozoospermia. *Fertility and sterility*. 1996;66(2):331-4.
63. Ubaldi F, Camus M, Tournaye H, Clasen K, Nagy Z, Smitz J, et al. Results of microsurgical epididymal sperm aspiration (MESA) and testicular sperm extraction (TESE) in azoospermic men using intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Andrologia*. 1996;28 Suppl 1:71-5.
64. Schlegel PN, Palermo GD, Goldstein M, Menendez S, Zaninovic N, Veeck LL, et al. Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia. *Urology*. 1997;49(3):435-40.
65. Wurfel W, Krusmann G, Fiedler K, vonHertwig I, Schwarzer U. [Pregnancies after in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) of testicular spermatozoa (TESE) from frozen semen]. *Zentralbl Gynakol*. 1996;118(12):665-8.
66. Lisse K, Sydow P, Pfüller B, Wilken T, Scheiber I. [Development of a method for transuterine gamete transfer--initial results]. *Zentralbl Gynakol*. 1989;111(7):469-71.
67. Fishel S, Dowell K, Timson J, Green S, Hall J, Klentzeris L. Micro-assisted fertilization with human gametes. *Human reproduction*. 1993;8(11):1780-4.
68. Van Steirteghem AC, Nagy Z, Joris H, Liu J, Staessen C, Smitz J, et al. High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. *Human reproduction*. 1993;8(7):1061-6.
69. Redgment CJ, Yang D, Tsirigotis M, Yazdani N, al Shawaf T, Craft IL. Experience with assisted fertilization in severe male factor infertility and unexplained failed fertilization in vitro. *Human reproduction*. 1994;9(4):680-3.
70. Ecochard R. Heterogeneity, the masked part of reproductive technology success rates. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2005;53 Spec No 2:2S107-17.
71. Chapko KM, Weaver MR, Chapko MK, Pasta D, Adamson GD. Stability of in vitro fertilization-embryo transfer success rates from the 1989, 1990, and 1991 Clinic-Specific Outcome Assessments. *Fertility and sterility*. 1995;64(4):757-63.
72. Ludwig AK, Diedrich K, Ludwig M. The process of decision making in reproductive medicine. *Semin Reprod Med*. 2005;23(4):348-53.
73. Wurfel W. [The childless couple in the doctor's office. Gynecological history]. *MMW Fortschr Med*. 2003;145(22):30-1.
74. Martin JS, Nisker JA, Parker JI, Kaplan B, Tummon IS, Yuzpe AA. The pregnancy rates of cohorts of idiopathic infertility couples gives insights into the underlying mechanism of infertility. *Fertility and sterility*. 1995;64(1):98-102.
75. Lintsen AM, Pasker-de Jong PC, de Boer EJ, Burger CW, Jansen CA, Braat DD, et al. Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF. *Human reproduction*. 2005;20(7):1867-75.
76. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2018;16(1):22.
77. Frederiksen LE, Ernst A, Brix N, Braskhoj Lauridsen LL, Roos L, Ramlau-Hansen CH, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes at Advanced Maternal Age. *Obstet Gynecol*. 2018;131(3):457-63.
78. Braude P, Rowell P. Assisted conception. II--in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection. *Bmj*. 2003;327(7419):852-5.
79. Qublan HS, Malkawi HY, Tahat YA, Areidah S, Nusair B, Khreisat BM, et al. In-vitro fertilisation treatment: factors affecting its results and outcome. *J Obstet Gynaecol*. 2005;25(7):689-93.
80. Macklon NS, Pieters MH, Hassan MA, Jeucken PH, Eijkemans MJ, Fauser BC. A prospective randomized comparison of sequential versus monoculture systems for in-vitro human blastocyst development. *Human reproduction*. 2002;17(10):2700-5.

81. Jones GM, Trounson AO, Gardner DK, Kausche A, Lolatgis N, Wood C. Evolution of a culture protocol for successful blastocyst development and pregnancy. *Human reproduction*. 1998;13(1):169-77.
82. El-Toukhy T, Khalaf Y, Braude P. IVF results: optimize not maximize. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(2):322-31.
83. Jain T, Missmer SA, Hornstein MD. Trends in embryo-transfer practice and in outcomes of the use of assisted reproductive technology in the United States. *N Engl J Med*. 2004;350(16):1639-45.
84. Pandian Z, Bhattacharya S, Ozturk O, Serour GI, Templeton A. Number of embryos for transfer following in-vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(4):CD003416.
85. Sengoku K. [Present state and future in reproductive medicine]. *Hokkaido Igaku Zasshi*. 2000;75(4):237-42.
86. Out HJ, Reimitz PE, Bennink HJ. A prospective, randomized study to assess the tolerance and efficacy of intramuscular and subcutaneous administration of recombinant follicle-stimulating hormone (Puregon). *Fertility and sterility*. 1997;67(2):278-83.
87. Albuquerque LE, Saconato H, Maciel MC. Depot versus daily administration of gonadotrophin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(1):CD002808.
88. Busnelli A, Somigliana E. Prognosis and cost-effectiveness of IVF in poor responders according to the Bologna Criteria. *Minerva ginecologica*. 2018;70(1):89-98.
89. Wang ET, Ramos L, Vyas N, Bhasin G, Simmons CF, Pisarska MD. Maternal and neonatal outcomes associated with infertility. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018:1-4.
90. Mushtaq R, Pundir J, Achilli C, Naji O, Khalaf Y, El-Toukhy T. Effect of male body mass index on assisted reproduction treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2018;36(4):459-71.
91. van Disseldorp J, Eijkemans MJ, Klinkert ER, te Velde ER, Fauser BC, Broekmans FJ. Cumulative live birth rates following IVF in 41- to 43-year-old women presenting with favourable ovarian reserve characteristics. *Reprod Biomed Online*. 2007;14(4):455-63.
92. Seng SW, Yeong CT, Loh SF, Sadhana N, Loh SK. In-vitro fertilisation in women aged 40 years and above. *Singapore Med J*. 2005;46(3):132-6.
93. Lamarche C, Levy R, Felloni B, de Mouzon J, Denis-Belicard E, Huss M, et al. [Assisted reproductive techniques in women aged 38 years or more]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2007;35(5):420-9.
94. Mintziori G, Goulis DG. In Vitro Fertilization / Intracytoplasmic insemination and thyroid function: reviewing the evidence. *Metabolism*. 2018.
95. Salmassi A, Mettler L, Hedderich J, Jonat W, Deenadayal A, von Otte S, et al. Cut-Off Levels of Anti-Mullerian Hormone for The Prediction of Ovarian Response, In Vitro Fertilization Outcome and Ovarian Hyperstimulation Syndrome. *International journal of fertility & sterility*. 2015;9(2):157-67.
96. Groenewoud ER, Cohlen BJ, Al-Oraiby A, Brinkhuis EA, Broekmans FJM, de Bruin JP, et al. The influence of endometrial thickness on pregnancy rates in modified natural cycle frozen-thawed embryo transfer. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018.
97. Da Broi MG, Giorgi VSI, Wang F, Keefe DL, Albertini D, Navarro PA. Influence of follicular fluid and cumulus cells on oocyte quality: clinical implications. *J Assist Reprod Genet*. 2018.
98. Shepel EA, Voznesenskaya capital Te C, Blashkiv TV, Yanchii RI. Cumulus Cell Genes as Potential Biomarkers of Oocyte and Embryo Developmental Competence. *Fiziologichnyi zhurnal*. 2016;62(1):107-13.

99. Elizur SE, Lerner-Geva L, Levron J, Shulman A, Bider D, Dor J. Factors predicting IVF treatment outcome: a multivariate analysis of 5310 cycles. *Reprod Biomed Online*. 2005;10(5):645-9.
100. Khatibi A, Nybo Andersen AM, Gissler M, Morken NH, Jacobsson B. Obstetric and neonatal outcome in women aged 50 years and up: A collaborative, Nordic population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;224:17-20.
101. Lee SH, Shin CH. Reduced male fertility in childhood cancer survivors. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*. 2013;18(4):168-72.
102. Kupka MS, Dorn C, Montag M, Felberbaum RE, van der Ven H, Kulczycki A, et al. Previous miscarriages influence IVF and intracytoplasmatic sperm injection pregnancy outcome. *Reprod Biomed Online*. 2004;8(3):349-57.
103. Khaskheli MN, Baloch S, Baloch AS. Infertility and weight reduction: influence and outcome. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*. 2013;23(10):798-801.
104. Luke B, Brown MB, Wantman E, Stern JE, Baker VL, Widra E, et al. A prediction model for live birth and multiple births within the first three cycles of assisted reproductive technology. *Fertility and sterility*. 2014.
105. Muller C. The status of the extracorporeal embryo in German law (Part I). *Rev Derecho Genoma Hum*. 2005(22):133-51.
106. Kentenich H, Sibold C, Tandler-Schneider A. [In vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: current medical aspects]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2013;56(12):1653-61.
107. Ergun B, Bastu E, Galandarov R, Koksall G, Yumru H, Attar E. Impact of the mandatory age-based single-embryo transfer legislation in Turkey on outcome of in vitro fertilization: a multicentre study. *Eastern Mediterranean health journal = La revue de sante de la Mediterranee orientale = al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit*. 2013;19(8):733-8.
108. Dieke AC, Mehta A, Kissin DM, Nangia AK, Warner L, Boulet SL. Intracytoplasmic sperm injection use in states with and without insurance coverage mandates for infertility treatment, United States, 2000-2015. *Fertility and sterility*. 2018.
109. Depalo R, Jayakrishnan K, Garruti G, Totaro I, Panzarino M, Giorgino F, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2012;10:26.
110. Check JH, Slovis B. Choosing the right stimulation protocol for in vitro fertilization-embryo transfer in poor, normal, and hyper-responders. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. 2011;38(4):313-7.
111. Albuquerque LE, Tso LO, Saconato H, Albuquerque MC, Macedo CR. Depot versus daily administration of gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary down regulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD002808.
112. Bos-Mikich A, de Oliveira R, Frantz N. Platelet-rich plasma therapy and reproductive medicine. *J Assist Reprod Genet*. 2018.
113. Fatemi HM, Blockeel C, Devroey P. Ovarian stimulation: today and tomorrow. *Current pharmaceutical biotechnology*. 2012;13(3):392-7.
114. Siristatidis C, Trivella M, Chrelias C, Sioulas VD, Vrachnis N, Kassanos D. A short narrative review of the feasibility of adopting mild ovarian stimulation for IVF as the current standard of care. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2012;286(2):505-10.
115. Schieve LA, Reynolds MA. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction?: challenges in measuring and reporting success rates for assisted reproductive technology treatments: what is optimal? *Human reproduction*. 2004;19(4):778-82.
116. McLernon DJ, Harrild K, Bergh C, Davies MJ, de Neubourg D, Dumoulin JC, et al. Clinical effectiveness of elective single versus double embryo transfer: meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Bmj*. 2010;341:c6945.

117. Ghaffari F, Kiani K, Bahmanabadi A, Akhoond M. Comparison of easy and difficult embryo transfer outcomes in in vitro fertilization cycles. *International journal of fertility & sterility*. 2013;6(4):232-7.
118. Schroder AK, Katalinic A, Diedrich K, Ludwig M. Cumulative pregnancy rates and drop-out rates in a German IVF programme: 4102 cycles in 2130 patients. *Reprod Biomed Online*. 2004;8(5):600-6.
119. Wdowiak A, Sulima M, Sadowska M, Grzegorz B, Bojar I. Alcohol consumption and quality of embryos obtained in programmes of in vitro fertilization. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM*. 2014;21(2):450-3.
120. Pandian Z, Marjoribanks J, Ozturk O, Serour G, Bhattacharya S. Number of embryos for transfer following in vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection: summary of a Cochrane review. *Fertility and sterility*. 2014.
121. Gnoth C, Maxrath B, Skonieczny T, Friol K, Godehardt E, Tigges J. Final ART success rates: a 10 years survey. *Human reproduction*. 2011;26(8):2239-46.
122. Joint S-C. Guidelines for the number of embryos to transfer following in vitro fertilization No. 182, September 2006. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;102(2):203-16.
123. Marcus HJ, Marcus DM, Marcus SF. How do infertile couples choose their IVF centers? An Internet-based survey. *Fertility and sterility*. 2005;83(3):779-81.
124. Tuil WS, van Selm M, Verhaak CM, de Vries Robbe PF, Kremer JA. Dynamics of Internet usage during the stages of in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2009;91(3):953-6.
125. Henningsen AA, Bergh C, Skjaerven R, Tiitinen A, Wennerholm UB, Romundstad LB, et al. Trends over time in congenital malformations in live-born children conceived after assisted reproductive technology. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018.
126. Kupka MS, Bühler K, Felberbaum R. Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle in der Reproduktionsmedizin. *Gynäkologe*. 2009;DOI 10.1007/s00129-009-2341-y.
127. Adamson D. Regulation of assisted reproductive technologies in the United States. *Fertility and sterility*. 2002;78(5):932-42.
128. Practice Committee of the American Society for Reproductive M, Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive T, Practice Committee of the Society of Reproductive B, Technology. Electronic address Aao. Revised minimum standards for practices offering assisted reproductive technologies: a committee opinion. *Fertility and sterility*. 2014.
129. Doyle P. The U.K. Human Fertilisation and Embryology Authority. How it has contributed to the evaluation of assisted reproduction technology. *Int J Technol Assess Health Care*. 1999;15(1):3-10.
130. Simoes E, Bauer S, Schmahl FW. [Registries as a method to promote quality improvement--an investigation based on the example of assisted reproduction]. *Gesundheitswesen*. 2003;65(8-9):516-25.

Danksagung

Mit Abschluss, bzw. Vorlage dieser Arbeit gilt es direkt und indirekt Beteiligten sowie maßgeblichen Unterstützern meinen besonderen Dank anzutragen.

Zuvorderst möchte ich Frau Prof. L. Mettler danken. Umstandslos ermöglichte sie mir, nach dem plötzlichen Verscheiden ihres Mannes und meines damaligen Doktorvaters in der Hämatopathologie, Prof. Parvaresh, die Aufnahme dieser Promotionsarbeit in Ihrem Kinderwunschzentrum.

Von Anbeginn begleitete mich PD Dr. A. Schmutzler mit viel Entschlossenheit, dies auch trotz räumlicher Trennung und zeitlichen Verzögerungen. Er zeichnet für die Themenwahl, Entwicklung der Fragestellung, Datenanalyse, Interpretation der Ergebnisse, sprachlich-stilistische Beratung sowie Betreuung insgesamt verantwortlich. Ebenso war er an der Ausarbeitung und Vorstellung des Abstracts beteiligt. Für seine Geduld und Förderung danke ich herzlich.

Darüber hinaus wirkte Herr K. Sievers als Statistiker an dieser Arbeit, Frau Buck, ehemalige MTA des Kinderwunschzentrums Kiel, half beim Auffinden und Zusammenstellen der Kieler Daten. F. Damm unterstützte mich sehr beim Erstellen der Literaturliste.

Meine Familie bedanke ich mit besonderem Dank. Meine Frau Frédérique ließ, ebenso wenig wie meine Eltern und Großmutter, zu keiner Zeit in Ihrer mahnenden Unterstützung nach, als dass ich trotz familiärer und beruflicher Auslastung, uneingeschränkt den notwendigen Arbeiten zur Entstehung dieser Dissertation nachgehen durfte. Von meinen Eltern erfuhr ich zudem finanzielle Unterstützung.